

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



NEFROTOXICIDAD POR DEFERASIROX

TESIS DOCTORAL

Ángel Gallegos Villalobos

Madrid, 2016

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**



NEFROTOXICIDAD POR DEFERASIROX

TESIS DOCTORAL

ÁNGEL GALLEGOS VILLALOBOS

DIRECTORES:

**ALBERTO ORTIZ ARDUÁN
ANA BELÉN SANZ BARTOLOMÉ
MARÍA DOLORES SÁNCHEZ NIÑO**

**Laboratorio de Diabetes y Patología Renal y Vascular
División de Nefrología e Hipertensión
Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz
Madrid, 2016**



Don Alberto Ortiz Arduán, Doctor de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y Profesor Titular de la misma Universidad, Doña Ana Belén Sanz Bartolomé, Doctora en Bioquímica por la Universidad Autónoma de Madrid, y Doña María Dolores Sánchez Niño, Doctora en Bioquímica por la Universidad Autónoma de Madrid,

CERTIFICAN

Que Don Ángel Gallegos Villalobos, título profesional de médico-cirujano por la Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa (Perú) en 2007, homologado al título universitario oficial español de Licenciado en medicina en 2008, ha realizado en el Laboratorio de Nefrología Experimental y Patología Vascular de la Fundación Jiménez Díaz, bajo su dirección, la presente Tesis Doctoral.

Y para que conste, firmamos la presente en Madrid, a 5 de Octubre del 2016.

Dr. Alberto Ortiz Arduán Dra. Ana Belén Sanz Bartolomé Dra. María Dolores Sánchez Niño

Doctorando: Ángel Gallegos Villalobos

"Muchos de los fracasos en la vida suceden porque la gente no se da cuenta lo cerca que están de tener éxito cuando se rinden". Thomas Edison.

"La vida no es fácil para ninguno de nosotros. ¿Pero qué hay con eso? Tenemos que tener perseverancia y, sobre todo, confianza en nosotros mismos". Marie Curie

A mi madre por su confianza ciega en
mí.

A mi hermana por su apoyo y cariño constante.

Agradecimientos:

Principalmente a mi tutor, Dr. Alberto Ortiz Arduán por su infatigable apoyo en la realización de este trabajo y por transmitirme el deseo permanente de investigar.

Este trabajo ha sido realizado en el Instituto de Investigaciones Sanitarias, en el laboratorio de Diabetes y Patología Renal y Vascular, bajo la dirección de los Drs. Alberto Ortiz Arduán, Ana Belén Sanz Bartolomé y María Dolores Sánchez Niño.

No puedo dejar de mencionar a Ignacio Mahillo Fernández del Servicio de Epidemiología y Bioestadística de la Fundación Jiménez Díaz por su apoyo estadístico sin el cual este trabajo no podría haberse realizado.

A Vanessa Pérez Gómez, nefróloga del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, por su colaboración en la recolección de las muestras.

A los hematólogos colaboradores de este trabajo

Dr. Jesús Villarubia Espinosa, del servicio de hematología y Hemoterapia del Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Dr. Fernando Ataulfo González Fernández, del servicio de hematología del Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid.

Dra. Pilar Llamas Sillero, del servicio de hematología del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Dra. Adriana Pascual Martínez, del servicio de hematología del Hospital Universitario Infanta Elena. Valdemoro.

RESUMEN/ABSTRACT

Introducción: El deferasirox es un quelante de hierro oral utilizado como terapia de primera línea para la sobrecarga de hierro asociado a transfusiones. La nefrotoxicidad fue el efecto adverso más serio y frecuente. La presentación clínica va desde la disminución del filtrado glomerular hasta la toxicidad tubular proximal. Sin embargo, no existe suficiente información sobre la frecuencia y consecuencias en la práctica clínica, ni sobre la patogenia.

Objetivos: El objetivo de nuestro trabajo fue comprender mejor la nefrotoxicidad por deferasirox, determinando la incidencia de nefrotoxicidad tanto en la alteración del filtrado glomerular como en la toxicidad tubular y estudiando la patogenia.

Material y métodos: Estudio observacional, multicéntrico, con componentes retrospectivos-y prospectivos, y analítico. Estudio en células cultivadas.

Población de estudio: Pacientes adultos tratados con deferasirox en 3 centros de Madrid desde 2006 hasta 2013. El estudio fue aprobado por los respectivos comités éticos de investigación clínica.

Se definió la nefrotoxicidad por 2 parámetros: (1) Nefrotoxicidad por disminución del FG (NFG) definido como aumento de creatinina $\geq 0,3$ mg/dl o $>33\%$ sobre el basal o mayor de límite superior de la normalidad o como FG estimado (FGe) por CKD-EPI que baja de 60 ml/min/1.73 m² o como una disminución $>25\%$ del FGe y (2) datos indirectos compatibles con tubulopatía, expresado como presencia de hipopotasemia, hipofosfatemia, hipouricemia, hipocalcemia, disminución del bicarbonato venoso, hipomagnesemia, desarrollo de proteinuria, albuminuria o glucosuria patológicas.

Además en los pacientes con tratamiento actual con el fármaco se estudió la presencia de marcadores urinarios de daño renal (NGAL y KIM-1). Para completar el estudio se analizó el mecanismo de daño celular en células tubulares cultivadas.

Resultados: La población estudiada fue de 56 pacientes, con una edad media de 62 ± 17 años, la mediana de dosis inicial de deferasirox fue de 8,7 mg/kg/día. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 34,5 (63,2) semanas. Existieron diferencias significativas entre centros en la monitorización de los parámetros indirectos de función tubular.

La NFG, considerando sus diferentes criterios, tuvo una incidencia entre 39,3% y 64,3%. La segunda forma clínica, considerando signos indirectos de tubulopatía los niveles séricos disminuidos de potasio, calcio, ácido úrico y fósforo, tuvo una incidencia entre 7,8% y 29,7%. El hallazgo más frecuente fue la hipofosfatemia.

Al analizar los factores de riesgo para nefrotoxicidad, la disminución de la ferritina y de la saturación de transferrina fue la variable más asociada con la NFG y algo menos con la tubulopatía. La hipopotasemia e hipocalcemia se asociaron a edad avanzada, mientras que la hipouricemia tuvo más riesgo en pacientes jóvenes.

Se analizaron los marcadores urinarios de daño renal en 9 pacientes con tratamiento actual, con muestras de orina basal y a los 29 semanas. Se observaron cifras más altas de uNGAL y uKIM-1 en pacientes comparado con controles sanos, sugestivos de nefrotoxicidad subclínica.

En células tubulares proximales cultivadas, el deferasirox indujo muerte celular, dosis dependiente, con características de apoptosis y necrosis, que dependen de la depleción de hierro.

Conclusiones: La nefrotoxicidad en términos de disminución de FG fue relativamente frecuente con una incidencia cercana al 50%. En general, no se hizo un seguimiento adecuado de signos de tubulopatía proximal, por lo que la incidencia e impacto de esta forma de nefrotoxicidad podría estar infraestimada. La nefrotoxicidad de deferasirox fue una consecuencia directa de la depleción intracelular de hierro en células tubulares renales y se asoció a disminución de ferritina en los pacientes.

ÍNDICE DETALLADO

ABREVIATURAS.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	8
1.1 Enfermedad renal.....	9
1.2 Riñón y toxicidad.....	9
1.3 Importancia del túbulo proximal renal.....	12
1.4 Marcadores de daño renal.....	13
1.4.1 Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL).....	14
1.4.2 Molécula de lesión renal-1 (KIM 1).....	15
1.5 Deferasirox.....	16
1.5.1 Características clínicas de la nefrotoxicidad por deferasirox.....	20
1.5.2 Epidemiología.....	28
1.5.3 Patogenia.....	35
1.5.4 Factores de riesgo.....	42
1.5.5 Recomendaciones y retos clínicos.....	43
1.5.6 Prevención y tratamiento.....	46
1.6 Resumen de situación actual y áreas de investigación.....	47
2. HIPÓTESIS.....	50
3. OBJETIVOS.....	50
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	52
4.1 Área de estudio.....	53
4.2 Tipo de estudio.....	53
4.3 Aspectos éticos.....	53
4.4 Población de estudio.....	54

4.5	Parámetros estudiados.....	56
4.6	Biomarcadores urinarios.....	58
4.7	Experimentos con cultivos celulares.....	58
4.8	Procesamiento de los datos epidemiológicos.....	61
4.9	Metodología estadística general.....	61
5.	RESULTADOS.....	62
5.1	Población estudiada.....	63
5.2	Monitorización y seguimiento.....	69
5.3	Nefrotoxicidad.....	71
5.4	Incidencia de nefrotoxicidad según centros, causa de sobrecarga de hierro, edad y dosis de deferasirox.....	80
5.5	Asociaciones con fármacos nefrotóxicos.....	79
5.6	Factores asociados a nefrotoxicidad.....	80
5.7	Reversibilidad.....	87
5.8	Marcadores urinarios de daño renal.....	89
5.9	Toxicidad directa de deferasirox en células tubulares proximales cultivadas.....	96
6.	DISCUSIÓN.....	102
7.	CONCLUSIONES.....	112
	REFERENCIAS.....	114

ABREVIATURAS:

ERC: Enfermedad renal crónica

HTA: Hipertensión arterial

AOT: Transportadores de aniones orgánicos

OCT: Transportadores de cationes orgánicos

SHUa: Síndrome urémico hemolítico atípico

PTT: Púrpura trombótica trombocitopénica

SLC: Superfamilia de transportadores de soluto

ABC: Superfamilia de transportadores cassette de unión a ATP

FRA: Fracaso renal agudo

FDA: Agencia americana de control de alimentos y fármacos

EMA: Agencia europea de medicamentos

Crs: Creatinina sérica

FG: Filtrado glomerular

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

LSN: Límite superior de la normalidad

MRP2: Proteína 2 asociada a la resistencia multidrogas.

MXR: Proteína de cáncer de mama resistente

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

UGT: UDP-glucoroniltransferasa

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

CKD-EPI: Chronic kidney disease Epidemiology Collaboration

AcCr: Aclaramiento de creatinina

CsA: Ciclosporina A

NGAL: Lipocalina asociado a gelatinasa de neutrófilos

KIM-1: Molécula de lesión renal 1

TSR: Tratamiento sustitutivo renal

IL-18: Interleucina 18

L-FABP: Proteína hepática de unión a ácido graso

TIMP-2: Inhibidor tisular de metaloproteinasa 2

IGFBP7: Proteína de unión a factor de crecimiento similar a la insulina 7

SMD: Síndrome mielodisplásico

TmP: Reabsorción tubular máxima de fósforo

MTT: Ensayo colorimétrico con 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5 difeniltetrazolium bromuro

DMSO: dimetilsulfóxido

PI: Yoduro de propidio

Bcl-xL: B-cell lymphoma-extra large

DFS: Deferasirox

RM: Resonancia magnética

IST: Índice de saturación de transferrina

NFG: Nefrotoxicidad por disminución del filtrado glomerular

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN:

1.1. Enfermedad renal

La visión epidemiológica de la enfermedad renal crónica (ERC) ha experimentado un cambio significativo en los últimos veinte años. Restringida inicialmente a patologías de incidencia relativamente baja, como las enfermedades glomerulares o las nefropatías hereditarias, la ERC predominante en la actualidad afecta a un porcentaje importante de la población y está relacionada con fenómenos o enfermedades de alta prevalencia, como el envejecimiento, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes o la enfermedad cardiovascular(1).

El estudio EPIRCE (Estudio Epidemiológico de la Insuficiencia Renal en España), observó que la prevalencia de ERC en población general española era del 9,16 % (2).

1.2. Riñón y toxicidad

El riñón desempeña un número de funciones esenciales en el cuerpo. Las más importantes son el aclaramiento de toxinas endógenas, el control del volumen corporal, el mantenimiento del equilibrio electrolítico y ácido-base, y la función endocrina. El metabolismo y la excreción de agentes terapéuticos y de diagnóstico aplicado de forma exógena, así como de moléculas procedentes de exposiciones ambientales son otras funciones importantes. En su papel como excretor principal de fármacos exógenos y toxinas endógenas, el riñón es vulnerable a desarrollar diversas formas de daño (3).

El primer paso en el desarrollo de nefrotoxicidad requiere una exposición a los agentes agresores. Los seres humanos están expuestos a una variedad de posibles sustancias nefrotóxicas. Varios agentes terapéuticos tiene potencial nefrotóxico; ejemplos clásicos incluyen agentes antimicrobianos, agentes quimioterapéuticos, analgésicos y agentes inmunosupresores. Si bien la mayoría son prescritos, otros están disponibles para la población en general sin receta médica. Constantemente aparecen nuevos fármacos con potencial

nefrotóxico desconocido. Los agentes diagnósticos, en particular contrastes yodados y dosis altas de gadolinio intra-arterial, son otra fuente de exposición nefrotóxica (3).

Una fuente importante y no regulada de sustancias potencialmente nefrotóxicas son los productos complementarios/alternativos, que incluyen las hierbas medicinales, productos naturales y suplementos nutricionales que están ampliamente disponibles en la mayoría de la tiendas de alimentos. Más preocupante es la presencia de contaminantes nocivos y sustancias químicas, en productos que no tienen la adecuada etiqueta de información. La interacción de los productos a base de hierbas con medicamentos convencionales es también una fuente potencial de toxicidad. Ejemplos de productos alternativos nefrotóxicos incluyen ácido aristolóquico, especies de efedra y especies de Glycyrrhiza. La adulteración de los productos a base de hierbas con dicromato, cadmio, y fenilbutazona también causa daño renal significativo.

Por último, la exposición ambiental a distintos nefrotóxicos sigue siendo un problema. Estos tóxicos incluyen plomo, cadmio, mercurio, cobre, uranio, y bismuto, entre otros. Una preocupación creciente es la exposición al plomo, incluso en niveles que se consideran seguros y aceptables para las agencias gubernamentales. La exposición a bajos niveles de plomo parece exacerbar la ERC subyacente, acelerando a progresión a etapas avanzadas de la ERC y a la necesidad de diálisis (3).

Por lo tanto, la nefrotoxicidad es una preocupación creciente como lo demuestra un estudio reciente que demostró que el uso de los inhibidores de la bomba de protones está asociado con un alto riesgo de incidencia de ERC (20% a 50%), riesgo que no se encontró con los antagonistas del receptor H2 que tienen las mismas indicaciones. Sin embargo el estudio es observacional y no da evidencia de causalidad (4).

1.2.1. Factores de riesgo de nefrotoxicidad

Un enfoque simplificado para la comprensión de la vulnerabilidad renal a la nefrotoxicidad implica la clasificación de los factores de riesgo en tres categorías principales (Tabla 1.1). Cada categoría o factor de riesgo específico contribuye al desarrollo del daño renal. En general, para promover la lesión renal actúan más de un factor de riesgo. Son estos factores los que explican la variabilidad y heterogeneidad observada con enfermedad renal inducida por tóxicos o drogas (3).

Tabla 1.1 Factores de riesgo que aumentan la vulnerabilidad renal a los nefrotóxicos

Factores específicos del paciente
Sexo femenino Ancianidad (> 65 años) Síndrome nefrótico Cirrosis / ictericia obstructiva Enfermedad renal aguda / crónica Depleción verdadera o efectiva de volumen <ul style="list-style-type: none"> Filtrado glomerular disminuido Reabsorción tubular proximal aumentado del tóxico Tasa de flujo urinario tubular distal enlentecida Alteraciones metabólicas <ul style="list-style-type: none"> Hipopotasemia, hipomagnesemia, hipercalcemia, PH urinario alcalino o ácido Genes de respuesta inmune Farmacogenética que favorece la toxicidad del fármaco, variantes génicas en: Sistema P450 hepático y renal; Transportadores de membrana y proteínas de transporte
Factores específicos del riñón
Alta tasa de aporte sanguíneo (20-25% del gasto cardíaco) Concentración aumentada del toxico en médula e intersticio renal Biotransformación de sustancias a especies reactivas de oxígeno Alta tasa metabólica de las células tubulares Transporte tubular proximal de tóxicos <ul style="list-style-type: none"> Absorción apical a través de endocitosis / pinocitosis Transporte basolateral a través de OAT y OCT
Factores específicos del tóxico
Periodos de dosificación prolongada y la exposición al tóxico Potentes efectos nefrotóxicos directos del fármaco o sus compuestos Combinaciones de tóxicos / fármacos que promueven una mayor nefrotoxicidad Competición entre tóxicos endógenos y exógenos por los transportadores, acumulación de tóxicos dentro de la célula tubular Compuestos y metabolitos insolubles con precipitación intratubular de cristales

AOT, transportadores de aniones orgánicos; OCT, transportadores de cationes orgánicos.

1.2.2. Síndromes clínicos de nefrotoxicidad

Pueden producirse lesiones a lo largo de la mayoría de los segmentos de la nefrona y del sistema de conductos colectores, originando una variedad de síndromes clínicos renales (Tabla 2.1)(3).

Tabla 2.1. Síndromes clínicos renales causados por nefrotóxicos

Tubulopatías
<ul style="list-style-type: none"> • Acidosis tubular renal / Síndrome de Fanconi • Pérdida de sodio • Pérdida de potasio • Diabetes insípida nefrogénica
Síndrome nefrótico / proteinuria
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad glomerular (enfermedad por cambios mínimos, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, glomerulonefritis membranosa, otras) • Microangiopatía trombótica (SHU/PTT)
Fracaso renal agudo
<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones hemodinámicas • Enfermedad renal parenquimatosa • Enfermedades del sistema excretor
Enfermedad renal crónica
<ul style="list-style-type: none"> • Nefropatía por analgésicos • Nefritis tubulointersticial crónica • Progresión secundaria de la enfermedad renal inducida por el tóxico

SHUa, síndrome urémico hemolítico atípico; PTT, púrpura trombótica trombocitopénica.

1.3. Importancia del túbulo proximal renal

El túbulo proximal del riñón juega un papel crucial en el manejo renal de fármacos (por ejemplo, diuréticos), toxinas urémicas (por ejemplo, sulfato de indoxilo), toxinas ambientales (por ejemplo, mercurio, ácido aristolóquico), metabolitos (por ejemplo, ácido úrico), compuestos de la dieta, y moléculas de señalización. Este proceso depende de muchos transportadores multiespecíficos de la superfamilia de transportadores de soluto (SLC), incluyendo la superfamilia de transportador de aniones orgánicos (OAT) y transportador de cationes orgánicos (OCT), y la superfamilia cassette de unión a ATP (ABC). Muchos de estos transportadores SLC

y ABC a menudo son llamados transportadores de fármacos, sobretodo el OAT1 (SLC22A6), el OAT3 (SLC22A8), y el OCT2 (SLC22A2)(5).

El análisis de knockouts murinos ha revelado un papel clave para estos transportadores en el manejo renal no sólo de fármacos y toxinas, sino también de los productos de la microbiota intestinal, así como de metabolitos hepáticos en fase 1 y 2, incluyendo toxinas urémicas putativas, entre otras moléculas de importancia metabólica y clínica. La actividad funcional de estos transportadores y los polimorfismos que afectan a la misma, juegan un papel clave en el manejo de drogas y nefrotoxicidad.

Estos transportadores podrían desempeñar un papel en la señalización a distancia entre células y tejidos, incluyendo durante el fracaso renal agudo (FRA) y ERC (5).

1.4. BIOMARCADORES DE DAÑO RENAL

Nuevos biomarcadores renales, identificados por métodos genómicos, proteómicos y metabolómicos, tienen el potencial de detectar lesiones leves de los glomérulos y los túbulos en respuesta a diversas agresiones, incluso cuando los niveles de creatinina aún no están elevados. En consecuencia, los biomarcadores se han investigado intensamente en los últimos años y han demostrado ser potencialmente adecuados para la estratificación del riesgo y el diagnóstico precoz del FRA, la progresión de la insuficiencia renal, su gravedad o necesidad de tratamiento sustitutivo renal. Los principales candidatos y más prometedores son la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL), la molécula de daño renal-1 (KIM 1), la proteína hepática de unión a ácido grasos (L-FABP), la cistatina C, la interleucina-18 (IL-18), y la combinación de dos marcadores de detención del ciclo celular como son el inhibidor tisular de la metaloproteinasa-2 (TIMP-2) y la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7 (IGFBP7). Los biomarcadores renales han sido validados en plasma y/o en orina. Nos centraremos en NGAL y KIM 1 en orina porque son marcadores de daño del túbulo

proximal, pueden preceder al aumento de creatinina y aumentan tanto en el FRA como en la ERC (6).

1.4.1. Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL)

NGAL, también conocido como lipocalina de neutrófilos humanos, lipocalina-2, siderocalina, 24p3, o LCN2, es una pequeña molécula de casi 25 Kd que pertenece a la superfamilia de las lipocalinas. Esta familia incluye también α 1-microglobulina, proteína de unión a retinol 4, la prostaglandina D sintetasa, y los nitroforines, que se especializan en la unión y el transporte de moléculas hidrofóbicas pequeñas.

Las lipocalinas comparten una organización molecular que comprende 8 β -hebras dispuestas en una compleja estructura β -barril delineando una forma de cáliz, que representa su sitio de unión. La principal función de NGAL es unirse a sideróforos. Los sideróforos son moléculas pequeñas no peptídicas que contienen hierro, producidas en bacterias, plantas y probablemente también por mamíferos que, a través del transporte y suministro de hierro, están involucrados en el crecimiento y la supervivencia celular. La interacción con los sideróforos que contienen hierro da a NGAL su color rojo brillante característico y modula la mayoría de sus efectos biológicos (7).

Las actividades celulares de NGAL están estrechamente influenciadas por enlaces con los receptores específicos de membrana. Se han identificado al menos 2 tipos de receptores celulares: la 24p3R, un transportador de cationes de tipo cerebral y el complejo megalina, un ligando proteico inespecífico, que se encuentra principalmente en la superficie del borde en cepillo de las células tubulares renales. Ambos receptores probablemente tienen un papel fundamental en la endocitosis y el tráfico celular de NGAL. Además, NGAL tiene interacciones importantes con otros receptores y ligandos, como el factor de crecimiento de hepatocitos, gelatinasa B, y proteínas-quinasas extracelulares (7).

Tras interactuar con estos receptores, NGAL se internaliza dentro de la célula como una proteína sola (Apo-NGAL) o como un complejo con sideróforos conteniendo hierro (Holo-

NGAL). Las diferentes formas de NGAL son cruciales, porque pueden llevar efectos opuestos. Holo-NGAL es capturado dentro de las vesículas endosomales, donde puede liberar el complejo de hierro-sideróforo, activando las vías específicas dependientes de hierro. El núcleo de la proteína puede entonces ser degradado o devuelto al exterior de la célula. Por el contrario, Apo-NGAL, una vez internalizado en la célula, es capaz de capturar hierro celular como un imán y exportarlo al espacio extracelular. Esto puede agotar las reservas de hierro celular y, en determinadas condiciones, puede incluso conducir a la apoptosis (7).

Por otro lado, NGAL ha demostrado su utilidad clínica como biomarcador en distintas formas de FRA, así como en la ERC. Se propuso una teoría interesante que proporciona un papel fisiopatológico plausible para NGAL en la ERC y su importancia en relación con otros indicadores de función renal (creatinina sérica y el FG). Esta hipótesis, llamada la teoría de incendios forestales, asume que el aumento de los niveles de NGAL en sangre y orina durante la ERC (el fuego forestal) son la consecuencia de una producción aumentada sostenida por células tubulares "inflamadas", pero viables, mientras que el aumento del nivel de Crs y disminución del FG son el mero resultado pasivo de una pérdida general de nefronas. Desde este punto de vista, NGAL representaría un indicador a tiempo real de la magnitud del daño activo renal que está ocurriendo dentro de la condición general de la ERC (7;8).

1.4.2. Molécula de daño renal-1 (KIM-1)

KIM-1 es una proteína transmembrana tipo 1, también conocido como receptor celular 1 del virus de la hepatitis A e inmunoglobulina mucina 1 de células T, con un dominio inmunoglobulina y un dominio mucina, cuya expresión aumenta mucho en túbulos proximales durante el FRA. El dominio externo de KIM-1 se desprende en el medio extracelular y esta forma soluble de KIM-1 puede detectarse en la orina de pacientes con FRA, siendo un biomarcador de daño tubular proximal que facilita el diagnóstico temprano de la enfermedad (9).

Reconociendo su importancia tanto la FDA como la EMA calificaron a KIM-1 como un biomarcador urinario en el contexto de nefrotoxicidad inducida por fármacos en modelos murinos y en estudios clínicos sobre una base de caso por caso. Además se ha demostrado niveles elevados de KIM-1 en plasma y en orina en pacientes con ERC (10).

1.5. DEFERASIROX

Deferasirox (también conocido como ICL670 y comercializado como Exjade®, Novartis Pharma AG, Suiza) es un potente y específico quelante de hierro oral que pertenece a la clase de quelantes de hierro tridentado bis-hidroxifenil-triazol N-sustituídos (Figura 1.1)(11). Fue aprobado como tratamiento de primera línea para la sobrecarga de hierro relacionada con las transfusiones de sangre por la FDA en 2005 y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 2006. Desde su aprobación, más de 150.000 pacientes-año han estado expuestos a deferasirox (12-16). El deferasirox fue designado «medicamento huérfano» por la EMA en marzo 2002 (17). La nefrotoxicidad, identificada como un aumento de la creatinina sérica (Cr_s) es reconocida como el efecto adverso más común del deferasirox en el prospecto técnico, donde se le atribuye una incidencia mayor del 10% (15). Desde diciembre de 2013, se mantiene como un medicamento bajo vigilancia adicional debido a su potencial efecto nefrotóxico.

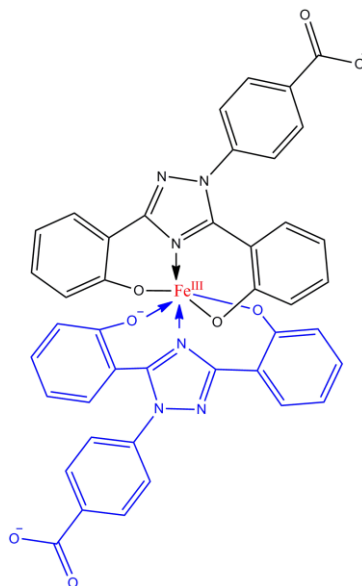


Figura 1: Estructura del Deferasirox

Deferasirox (4-[3,5-bis-(2-hidroxi-fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]-ácido benzoico, C₂₁H₁₅N₃O₄, peso molecular 373.4 Da) es un quelante de hierro tridentado. Dos moléculas de deferasirox (una coloreada en negro y otra en azul) forman un complejo soluble con una de hierro (Fe³⁺) (roja).

De acuerdo con la EMA, el deferasirox está indicado en pacientes de ≥ 2 años de edad con sobrecarga crónica de hierro causada por β talasemia mayor dependiente o no de transfusiones, por otras formas de talasemia o anemia. La EMA señala que el tratamiento sólo debe ser iniciado si existe evidencia de sobrecarga crónica de hierro, esto es, después de la transfusión de ≥ 100 ml / kg de concentrado de glóbulos rojos (por ejemplo, ≥ 20 unidades para un individuo de 40 kg) o cuando la ferritina sérica es > 1000 $\mu\text{g/L}$).

El deferasirox está contraindicado en pacientes con deterioro de la función renal; sin embargo, la FDA y la EMA proponen diferentes valores límite del filtrado glomerular (FG) para estar contraindicada (Tabla 3.1) (18-20).

Tabla 3.1. Recomendaciones para el tratamiento con deferasirox

Evaluación inicial	Vigilancia	Contraindicaciones	Ajuste de dosis	Problemas en la práctica clínica diaria
FDA				
Medir Crs por duplicado AcCr (Estimado por Cockcroft-Gault)	Medición de Crs semanalmente durante el primer mes y al menos mensualmente después. Vigilancia mensual de proteinuria. Menciona el daño tubular renal pero no habla de vigilancia.	AcCr <40 ml/min o Crs >2 veces el LSN ajustado a la edad.	Dosis Inicial: 10-20 mg/kg día; si AcCr 40-60 mL/min, reducir dosis un 50%. En respuesta a cambios en Crs: Reducir dosis en 10 mg/kg/día; si Crs aumenta $\geq 33\%$ por encima de basal, repetir Crs en 1 semana, y si persiste $\geq 33\%$, suspender si 5 mg/kg o reducir un 50% si >5 mg/kg	La estimación del AcCr por la fórmula de Cockcroft-Gault es obsoleta. LSN ajustado a edad no proporcionado por la mayoría de laboratorios. Disfunción tubular renal no evaluada. No sugiere ninguna acción para los cambios en la proteinuria.
EMA				
Medir Crs por duplicado.	Medir Crs. AcCr estimado por Cockcroft-Gault o MDRD en adultos y por fórmula de Schwartz en niños, y/o Cistatina C plasmática, semanal en primer mes y mensualmente después. Proteinuria mensual. Marcadores de función tubular (p.e. glucosuria, niveles séricos bajos de potasio, fósforo, magnesio o ácido úrico; fosfatúria; o aminoaciduria).	AcCr <60 ml/min	Dosis Inicial: 10-20 mg/kg/día En respuesta a cambios en Crs: Dosis puede reducirse en 10 mg/kg si Crs aumenta >33% por encima del promedio de medidas pre-tratamiento y el AcCr disminuye a <90 ml/min en 2 visitas consecutivas y no puede atribuirse a otras causas	MDRD no es un método de estimación preciso cuando el FG estimado es >60 ml/min/1.73m ² . La disfunción tubular proximal no se evalúa de rutina. No sugiere ninguna acción para los cambios en proteinuria. Contraindicaciones y ajuste de dosis difieren de las sugeridas por FDA

La EMA y la FDA no mencionan una versión específica de las formula MDRD o Schwartz. Sin embargo la EMA habla de valores de AcCr, pero la MDRD estima el filtrado glomerular. Abreviaciones: AcCr: Aclaramiento de creatinina, Crs: Creatinina sérica, LSN: Límite superior de la normalidad.

La distribución del uso de deferasirox en la práctica clínica diaria de acuerdo a grupos de diagnóstico y de edad no está clara actualmente.

Muchos pacientes pueden alcanzar un balance negativo del hierro con una dosis media de deferasirox de 20 mg/kg por día (aproximadamente 1500 mg para un paciente de 80kg)(21). La dosis máxima aprobada por la FDA y la EMA es 40 mg/kg/día. (18;19;22;23), que es eficaz con un perfil de seguridad similar a dosis de <30 mg/kg/día (24).

El debate sobre la magnitud del problema de la nefrotoxicidad del deferasirox sigue en curso. Una revisión Cochrane de 2012 llegó a la conclusión de que los datos sobre seguridad y toxicidad a largo plazo son limitados (25). En 2010, una investigación sobre un presunto aumento en las muertes asociadas a deferasirox llevó a las agencias reguladoras exigir la inclusión de advertencias en recuadros sobre la nefrotoxicidad y su potencial asociación con insuficiencia renal que requiere diálisis y la mortalidad (18;26). La atención se ha dirigido ahora a un listado de efectos adversos pobremente documentados que se sospecha puedan estar relacionados con el deferasirox y que están a disposición del público, pero no han sido sometidos a revisiones rigurosas (16;27;28). Estos listados reflejan los casos que fueron reportados a la FDA por médicos o miembros de la comunidad. Debemos destacar que la asociación de los efectos adversos reportados con deferasirox solo fue sospechada. Además, el análisis de medicación concomitante (Incluyendo diuréticos, amiodarona y digoxina, que se utilizan para tratar a pacientes con problemas cardíacos) sugiere que algunas de las personas afectadas podrían haber tenido comorbilidades graves. Estas comorbilidades pueden favorecer la insuficiencia renal y conducir a efectos potencialmente mortales (28). En una base de datos independiente, a disposición del público, pero no continuada, se observaron niveles de Crs aumentados en 808 informes, sobre todo durante el primer mes de tratamiento con deferasirox y en pacientes de ≥65 años (29). Un boletín de la FDA creado el 18 de septiembre de 2007 recogió 16 informes no duplicados de presuntos eventos adversos renales asociadas con el uso de deferasirox, incluyendo insuficiencia renal, FRA, glomerulonefritis, nefritis intersticial y

tubulopatía (30). Cuatro pacientes tenían antecedentes de enfermedad renal y siete mejoraron después de la suspensión de deferasirox. Entre los siete pacientes con FRA, el tiempo de aparición fue de 15 días (rango 5-58 días) después del inicio de la terapia con deferasirox; dos pacientes fallecieron, dos pacientes necesitaron hemodiálisis y cuatro pacientes mejoraron o se recuperaron. A pesar de estos hallazgos, en 2008, los miembros del Consejo de Seguridad Renal para el deferasirox manifestaron públicamente su escepticismo de que el fármaco fuera el culpable de cada caso reportado de insuficiencia renal (31). Así, la magnitud del problema asociado con el uso del deferasirox podría ser exacerbada por la variedad de los criterios utilizados para definir la nefrotoxicidad, que no está siempre de acuerdo con la guías de práctica clínica para FRA o ERC de la Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).

1.5.1. Características clínicas de la nefrotoxicidad por deferasirox

La nefrotoxicidad por deferasirox puede mostrar diversas manifestaciones clínicas y analíticas que reflejan una disminución del FG y / o una disfunción tubular proximal (Recuadro 1). El efecto adverso renal más común en los ensayos clínicos fue un aumento en los niveles de Crs (12;19;22;32-34). Sin embargo, el aumento de Crs es un marcador subrogado de baja sensibilidad para la disminución del FG; se requiere una disminución de 50 a 60 ml/min/1,73m² antes que los niveles de Crs aumenten por encima de los límites normales (35). En la mayoría de los estudios, sin embargo, el aumento de los niveles de Crs no representó claramente un FRA o una ERC de acuerdo a las definiciones de consenso internacional para estas condiciones. Por otra parte, los valores de corte por encima del cual se considera un aumento de los niveles Crs también diferían entre los estudios, y en muchas ocasiones no estaban de acuerdo con los utilizados para definir ERC o FRA.

Recuadro 1: Nefrotoxicidad por deferasirox

- Los niveles de Crs aumentados y/o FG disminuido, se reportan a menudo sin el debido detalle para ser clasificados como ERC o FRA (nefritis intersticial aguda u otras formas de FRA)
- La disfunción tubular proximal, se reporta a menudo sin el debido detalle para ser clasificadas como ERC, pero puede asociarse con síndrome de Fanconi (disfunción tubular proximal generalizada), signos aislados de disfunción tubular proximal (por ejemplo acidosis tubular) y osteomalacia hipofosfatémica.

1.5.1.1. Fracaso renal agudo y enfermedad renal crónica

El FRA y la ERC son las consecuencias más preocupantes de la nefrotoxicidad. Ambas condiciones se asocian con un mayor riesgo de muerte. El FRA se define por un aumento en los niveles de sCr por encima de ciertos umbrales dentro de un corto período de tiempo (por ejemplo, $\geq 0,3$ mg/dl en 48 h o un aumento $\geq 50\%$ del valor basal en 7 días) o por oliguria (36). El FRA por deferasirox se puede asociar a tubulopatía proximal completa o nefritis intersticial aguda (37;38). La disfunción tubular proximal asociada con FRA se considera una manifestación grave de la toxicidad del deferasirox en las células tubulares proximales. Por el contrario, la nefritis intersticial aguda con FRA reversible se considera una reacción de hipersensibilidad. La nefritis intersticial aguda fue diagnosticada por biopsia renal en dos pacientes de edad avanzada (62 años y 70 años), uno de los cuales requirió diálisis (38;39). En ambos pacientes, la función renal volvió a la normalidad después de suspender el deferasirox.

La ERC se define por la presencia de disfunción o de daño renal durante >3 meses, incluyendo el aumento de los niveles de Crs resultado de un FG estimado (FGe) <60 ml/min/1,73 m², albuminuria patológica (>30 mg por día) u otros hallazgos de lesión renal, como daño tubular proximal.(40). Desafortunadamente, la duración de la disfunción renal u otros hallazgos de lesión renal generalmente no está disponible en los informes de la nefrotoxicidad deferasirox; por lo tanto, la incidencia de la ERC es desconocida.

1.5.1.2. Lesión tubular proximal y síndrome de Fanconi

El síndrome de Fanconi es una disfunción tubular proximal generalizada que resulta en glucosuria, hiperfosfaturia, aminoaciduria, proteinuria de bajo peso molecular, aumento de calciuria, bicarbonaturia, hipofosfatemia, hipopotasemia, acidosis metabólica con anión gap normal, osteomalacia y, en ocasiones, niveles bajos de magnesio y calcitriol, o combinaciones de estos hallazgos. Los criterios diagnósticos utilizados para diagnosticar la lesión tubular proximal secundaria a deferasirox se enumeran en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1: Criterios diagnósticos usados para diagnosticar daño tubular proximal secundario a deferasirox.

Referencia (n)	Criterios diagnósticos	Diagnóstico
(41)	No especificado	3 síndromes de Fanconi
(42)	Hipofosfatemia con tasa TmP/FG disminuida, hipouricemia, aumento de β 2-microglobulina urinaria, hipercalcemia, glucosuria Glucosuria o aumento de β 2-microglobulina urinaria, hipercalcemia	2 síndromes de Fanconi, 9 con algún signo de disfunción tubular proximal
(43)	Hipofosfatemia, hipopotasemia, hipouricemia, glucosuria, uricosuria, fosfaturia, aminoaciduria generalizada y aumento de β 2-microglobulina urinaria Hipofosfatemia, fosfaturia, glucosuria, proteinuria moderada de bajo peso molecular y aminoaciduria generalizada.	1 síndromes de Fanconi 1 síndromes de Fanconi
(44)	Hipopotasemia, hipofosfatemia, disminución de tasa TmP/FG y de la excreción fraccional de ácido úrico, glucosuria y aminoaciduria	1 síndromes de Fanconi
(37)	Hipofosfatemia, glucosuria, hipouricemia, acidosis metabólica, y aumento de β 2-microglobulina urinaria	1 síndromes de Fanconi
(45)	Hipopotasemia, acidosis metabólica con anión gap normal, fosfaturia, glucosuria, hipercalcemia, aminoaciduria, aumento de β 2-microglobulina urinaria	1 síndromes de Fanconi
(46)	Acidosis metabólica, glucosuria, hipopotasemia, hipofosfatemia, hipouricemia, aumento de β 2-microglobulina urinaria.	1 síndromes de Fanconi
(47)	Hipopotasemia, hipofosfatemia, acidosis metabólica, glucosuria, lisozimuria.	4 síndromes de Fanconi
(48)	Disminución del fósforo sérico, de la reabsorción tubular de fósforo y de la densidad mineral ósea; aumento de la fosfatasa alcalina y de la β 2-microglobulina urinaria, aminoaciduria, glucosuria.	1 Osteomalacia hipofosfática con signos de disfunción tubular proximal
TmP: Reabsorción tubular máxima de fósforo; FG: filtrado glomerular		

La manifestación aislada más común de tubulopatía proximal inducida por deferasirox es la hipofosfatemia, mientras que algunos de los hallazgos potenciales del síndrome de Fanconi, tales como los niveles bajos de calcitriol, aún no han sido reportados (48). Se comunicó un caso de acidosis metabólica hiperclorémica reversible aislado en un paciente con β -talasemia mayor tratado con deferasirox (49). El diagnóstico de síndrome de Fanconi es generalmente el resultado de la evaluación de los electrolitos y del análisis de orina en pacientes con síntomas constitucionales inespecíficos secundarios a la deficiencia de electrolitos (50), pero si no se realizan estos estudios específicos, el síndrome de Fanconi no se puede diagnosticar (Tabla 5.1).

Tabla 5.1. Parámetros analíticos que pueden alterarse por el daño renal inducido por deferasirox.

Parámetro	Interpretación	Criterio para ERC	Mencionado en recomendaciones FDA	Mencionado en recomendaciones EMA
Albuminuria	Patológica si >30 mg/g creatinina o >30 mg/día	Si	No	No
Proteinuria	Patológica si >150 mg/g creatinina o >150 mg/día	Si	Si, relación proteína/creatinina urinaria >600 mg/g	Si
Marcadores de función tubular	No se proporciona un valor de corte específico.	Si, por ejemplo, acidosis tubular renal, pérdida renal de potasio, magnesio, síndrome de Fanconi, proteinuria	No	Glucosuria en pacientes sin diabetes, bajos niveles séricos de potasio, fósforo, magnesio o ácido úrico; fosfaturia; aminoaciduria
Crs	No se proporciona un valor de corte específico	Debería ser informado	>33% sobre la cifra basal o >LSN (por duplicado)	>33% sobre la cifra basal (por duplicado)
AcCr (estimado por Cockcroft-Gault)	No se usa	No se usa	Si	Si; ajuste de dosis si cae a <90 ml/min
TFG	Patológico si por MDRD es <60 ml/min/1.73m ²	Sí; en adultos estimada con la ecuación de creatinina CKD-EPI 2009 y en niños con la fórmula Schwartz y la ecuación 1B	No	Sí; estimada usando MDRD en adultos y fórmula Schwartz en niños
Cistatina C sérica	Se usa una ecuación estimando el FG derivada de la cistatina C en lugar de la concentración de cistatina C sérica sola	Sugiere medir la cistatina C en adultos con FGe entre 45–59 ml/min/1.73 m ² que no tienen marcadores de daño renal para la confirmación de ERC.	No	Si (aunque solo el nivel sérico, no la TFG por la cistatina C sérica)

Información de las guías KDIGO 2012 para ERC. La medición del aclaramiento de un marcador de filtración exógeno o endógeno para pruebas confirmatorias en circunstancias específicas cuando el FGe basada en AcCr es menos preciso. No usado en pacientes menores de 2 años. Una fórmula basada en la Cr recomendada para uso la práctica clínica pediátrica que incluye BUN y Crs. Abreviaciones: BUN nitrógeno ureico en sangre, AcCr aclaramiento de creatinina, ERC enfermedad renal crónica, CKD-EPI CKD Epidemiology Collaboration, EMA Agencia europea de medicamentos, FG filtrado glomerular, FGe FG estimada, KDIGO Kidney Disease Improving Global Outcomes; MDRD Modification of Diet in Renal Disease, Crs creatinina sérica, LSN límite superior de la normalidad.

El síndrome de Fanconi asociado a deferasirox se desarrolla dentro de una media de 17,8 meses (rango 1-36 meses) después del inicio del tratamiento y es reversible en una media de 3 semanas (rango de 3 días a 6 semanas) después de la suspensión (37;41-48). La mayoría de los casos reportados indican que antes de la prescripción de deferasirox no había hallazgos sugerentes de síndrome de Fanconi (37;41-43;46-48). Sin embargo, en dos casos, los valores basales eran desconocidos (44;45). El síndrome de Fanconi relacionado con deferasirox se ha sido comunicado más frecuentemente en pacientes muy jóvenes (≤ 16 años) y ancianos (≥ 65 años; Tabla 6.1). La re-exposición al fármaco puede causar la recurrencia del trastorno tubular renal, aunque de forma leve (43). El síndrome de Fanconi relacionada con deferasirox se asoció con FRA en un paciente de 77 años de edad con hemocromatosis no hereditaria (37). En una mujer de 28 años con β talasemia mayor, el síndrome de Fanconi se presentó como osteomalacia hipofosfatémica (48), este caso ilustra los efectos adversos potencialmente graves de nefrotoxicidad aun cuando los valores del FG y de los niveles Crs son normales.

Tabla 6.1: Disfunción tubular proximal relacionada con deferasirox

Edad (años)	Sexo	Dosis (mg/kg/día)	Tiempo hasta la disfunción renal (meses)	Tiempo hasta la resolución (semanas)	Aumento asociado de Crs	Forma clínica	Dato adicional	Ref
Pacientes pediátricos								
1,6 1,5 1,9	F F F	25 25 25	NR	No tuvo resolución	No No Si	Fanconi	Quimioterapia nefrotóxica por un tumor	(41)
12.4±3.9	NR	25	NR	NR	Si	2 pacientes con Fanconi, 9 con al menos un signo de disfunción tubular proximal	ND	(42)
15 8	M F	20 20	6 6	NR 2	No No	Fanconi	ND	(43)
6	M	30	18	2 (parcial)	No	Fanconi	ND	(45)
16.5	M	29	27	5	No	Fanconi	ND	(46)
8.5 11 8	F F M	33 30 30	8 24 36	0.5 8 6	No No No	Fanconi	ND	(47)
Adultos								
77	M	24	1	4	Si	Fanconi	ND	(44)
78	M	24	1	4	Si	Fanconi	ND	(37)
28	M	15	36	0.5 (parcial)	No	Osteomalacia hipofosfatémica	ND	(48)
32	F	38	33	0.5	No	Fanconi	ND	(47)

Desde el inicio del deferasirox. Desde la suspensión del deferasirox. Estimado de una dosis de 1000 mg/día para un paciente de 70kg. Abreviaturas: ND no disponible, NR no reportado, Crs Creatinina sérica.

En una mujer de 43 años en diálisis peritoneal por nefropatía de células falciformes se observó una hipocalcemia severa sintomática 4 meses después del inicio del deferasirox (20 mg/kg/día). La hipocalcemia mejoró al suspender el deferasirox y reapareció con una nueva exposición (51). Los mecanismos implicados en la hipocalcemia inducida por deferasirox siguen sin estar claros, ya que los pacientes en diálisis peritoneal tienen un aporte continuo de calcio absorbido desde el peritoneo. La casi nula función renal va en contra de la pérdida de calcio en la orina. Un mecanismo plausible es una menor activación de la vitamina D en los

túbulos proximales o un aumento en la captación ósea de calcio después de la quelación de hierro u otros metales (por ejemplo, aluminio) a partir de hueso. Deferasirox podría potencialmente unirse a cationes con la siguiente afinidad: $\text{Fe}^{3+} > \text{Al}^{3+} > \text{Cu}^{2+} > \text{Zn}^{2+} > \text{Fe}^{2+} > \text{Mg}^{2+} > \text{Ca}^{2+}$ (52).

1.5.2. Epidemiología

Los estudios que han evaluado la epidemiología de la nefrotoxicidad por deferasirox utilizaron diversas cifras umbral de Crs, cistatina C sérica, aclaramiento de inulina y disfunción tubular para definir el daño renal. Dependiendo del método utilizado, la incidencia de nefrotoxicidad oscila entre <10% (cuando se utiliza el LSN de los niveles de Crs) hasta el 100% (cuando se utilizaron medidas sensibles, como los niveles de cistatina C o la depuración de inulina valores)(19;34;53). Fuentes adicionales de variabilidad en los estudios son la dosis de deferasirox y la edad media de la cohorte.

A través de los ensayos pivotaes presentados para la aprobación reglamentaria de deferasirox, se sabe que los trastornos gastrointestinales y la erupción cutánea fueron los efectos adversos más comunes relacionados con el fármaco en los pacientes que recibieron transfusiones de sangre frecuentemente. Por el contrario, en los pacientes que recibieron transfusiones de sangre ocasionalmente, los efectos adversos más comunes fueron los síntomas gastrointestinales y el aumento de los niveles Crs. Aumentos no progresivos en los niveles de Crs (> 33% de aumento sobre el valor basal en más de dos ocasiones consecutivas) se observaron en aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con deferasirox (32-34). El tratamiento usualmente se continuó y los efectos adversos se resolvieron con frecuencia, ya sea de forma espontánea o después de la suspensión o ajuste de la dosis. Las anomalías renales fueron en su mayoría reversibles, lo que podría interpretarse como un argumento para desestimar los peligros potenciales de la nefrotoxicidad por deferasirox. Sin embargo, incluso

las disminuciones transitorias en el FGe, inducida por deferasirox, potencialmente podrían precipitar una toxicidad grave por fármacos nefrotóxicos o por fármacos excretados por el riñón.

La valoración inicial de la seguridad por la EMA evaluó 652 pacientes que fueron tratados con deferasirox en cuatro ensayos, sobre todo a dosis iniciales de 20 a 30 mg/kg/día (52).

Un aumento en los niveles de Crs > 33% respecto al valor basal fue más común en pacientes tratados con deferasirox (24-38%) que en los pacientes tratados con deferoxamina (6-14%) (52). En el 2-7% de los pacientes, fue necesaria la suspensión o ajuste de la dosis de deferasirox debido al aumento de Crs. En el 2013, una evaluación de seguridad actualizado por la EMA analizó 2.102 pacientes con β -talasemia mayor (45% de los cuales eran adultos) expuestos a deferasirox (dosis media 22,4-25,7 mg/kg/día) en seis ensayos clínicos (18;54). En cinco de estos estudios, hubo una fase de extensión de hasta 5 años (54). Después de 1 año de tratamiento, los niveles medios Crs habían aumentado un 21% y el aclaramiento de creatinina estimado había disminuido un 11% (-22 ml/min). El deterioro de la función renal fue más grave en pacientes >18 años que en los pacientes más jóvenes (disminución del aclaramiento de creatinina estimado de 13,2% frente a 9,9%, respectivamente; $p < 0,05$). A pesar de estos datos preocupantes, la función renal en los pacientes que continuaron el tratamiento ($n = 250$) se estabilizó o incluso mejoró en los siguientes 4 años. Esta aparente estabilización podría ser en parte atribuible a la suspensión o la disminución de dosis de deferasirox en pacientes que desarrollaron nefrotoxicidad (54). Además, los aclaramientos de creatinina estimados no eran fiables debido a que un tercio de los pacientes tenía valores >160 ml/min. Al cabo de un año, 0.6% de los pacientes tenían un aclaramiento de creatinina <60 ml/min y 6.5% tenían un cociente proteína/creatinina urinario > 450 mg/g.

En 22 ensayos clínicos aleatorizados publicados, que incluyeron un total de 2.119 pacientes tratados con deferasirox, la incidencia global de nefrotoxicidad definida como un aumento en los niveles de Crs fue del 22% ($n=471$; Figura 2a) (12;19;22;32-34;53;55-69).

De forma similar, en 16 estudios de práctica clínica publicados que incluyeron un total de 1.373 pacientes, la Crs aumentó en el 18% de los participantes (n=242; Figura 2b) (41;42;47;70-82).

Sin embargo, en los ensayos clínicos y en los estudios de práctica clínica, la incidencia de nefrotoxicidad fue mayor cuando se definió por un aumento en los niveles de Crs > 33% sobre los valores basales (36% y 28,5%, respectivamente) que cuando se definió por un aumento en los niveles de Crs por encima del LSN (7,2% y 6,3 %, respectivamente; Figura 2.1).

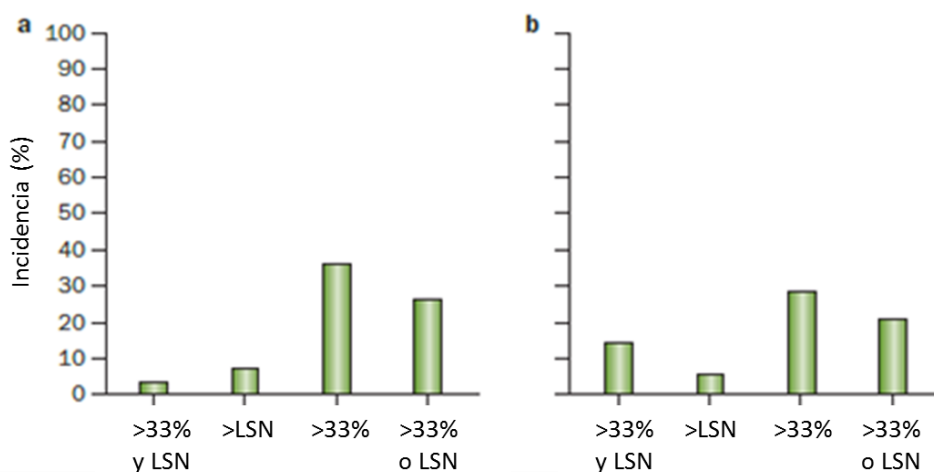


Figura 2: Incidencia de niveles aumentados de Crs en pacientes tratados con deferasirox. Información procedente de ensayos clínicos aleatorizados (a) (12;19;22;32-34;53;55-69) y de estudios de práctica clínica (b) (41;42;47;70-82). En cuatro ensayos clínicos aleatorizados y en tres estudios de práctica clínica, los criterios usados para definir los niveles aumentados de Crs no se explicitaron.(41;58;64;69;75;79). Abreviaturas: Crs, creatinina sérica; LSN, límite superior de la normalidad.

La primera definición podría ser un indicador más sensible de la disfunción renal que un aumento por encima del LSN. Cambios en los niveles Crs de 0,60-0,90 mg/dl hasta 0,81-1,21 mg/dl, suponen un aumento >33% y representan una disminución del FG de 30-40 ml/min/1,73 m², dependiendo de la edad y el sexo de los pacientes, pero no exceden los valores LSN en muchos laboratorios. Por lo tanto, la incidencia de nefrotoxicidad depende de la definición de

aumento de los niveles de Crs utilizados, así como la dosis de deferasirox y la edad del paciente (Figura 3.1).

En los ensayos clínicos aleatorizados y en los estudios de práctica clínica, la edad media fue ≤ 18 años para el 59% ($n = 2.051$) de los pacientes, 19 a 64 años para el 24% ($n = 851$) y ≥ 65 años para el 17% ($n = 590$). En los ensayos controlados aleatorizados, la incidencia de nefrotoxicidad fue mayor en los pacientes con una media de edad ≥ 65 años que en pacientes más jóvenes cuando fue definida como niveles Crs por encima del LSN (Figura 3.1a), pero no cuando se definió como niveles Crs por encima del LSN o $>33\%$ por encima de la cifra basal (Figura 3.1d). Esta diferencia desapareció cuando se combinaron los datos de los ensayos clínicos aleatorizados y de los estudios de práctica clínica y se consideraron todas las combinaciones de definiciones nefrotoxicidad (Figura 3.1f). Sin embargo, sólo un ensayo clínico aleatorizado y controlado involucró pacientes ≥ 65 años y como la vigilancia de eventos adversos en estudios de práctica clínica es menos estricto que en los ensayos controlados aleatorizados, los datos de seguridad en este grupo de edad son insuficientes.

La dosis media más utilizada de deferasirox fue 20 a 30 mg/kg/día. Esta dosis se utilizó en el 80% de los pacientes ($n = 2.810$). En general, la incidencia de nefrotoxicidad en este grupo de dosis fue mayor que con dosis más bajas. No hay datos publicados disponibles de los ensayos controlados aleatorizados con dosis de deferasirox >30 mg/kg/día (Figura 3g-j).

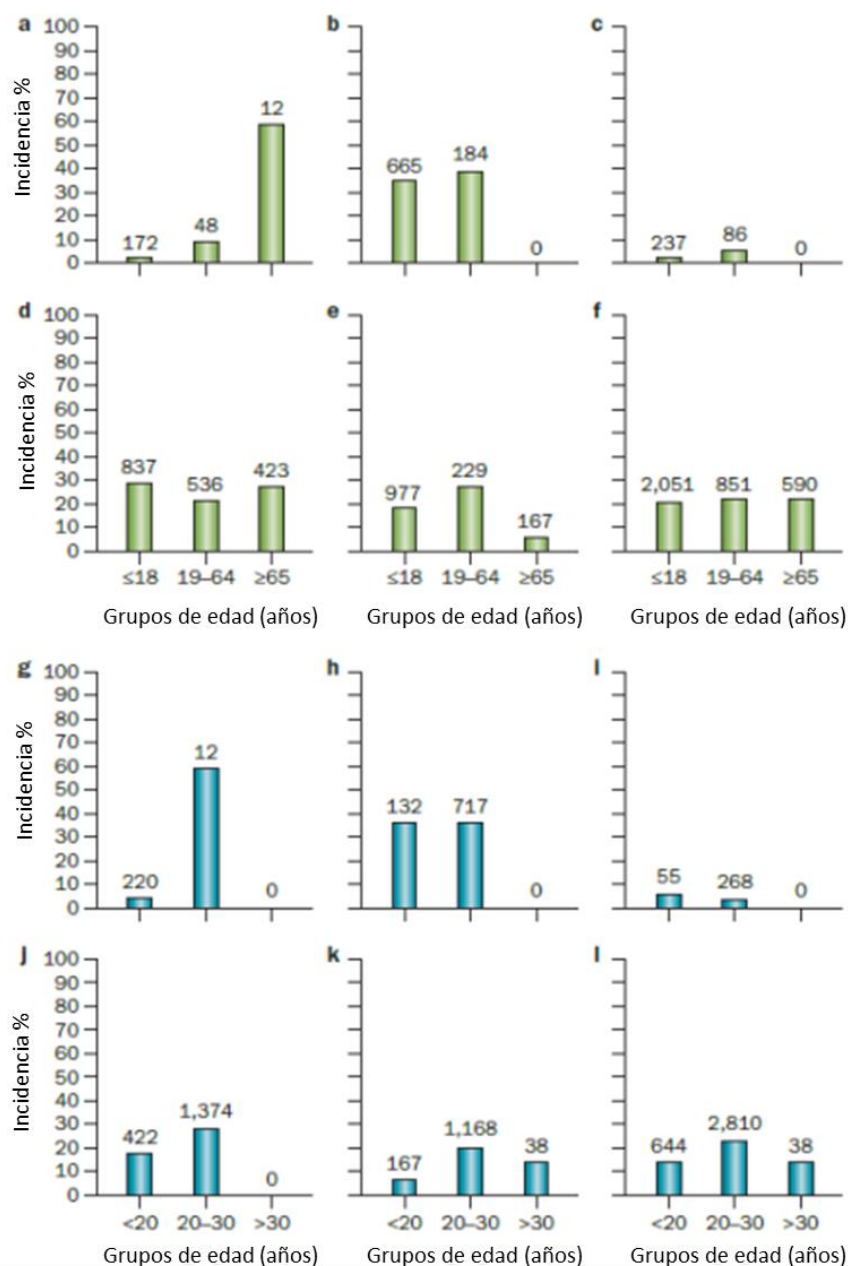


Figura 3: Distribución de la nefrotoxicidad del deferasirox evaluada por los niveles de Crs.

Incidenia de niveles aumentados de Crs en ensayos clínicos aleatorizados. (12;19;22;32-34;53;55-69) y en estudios de práctica clínica (41;42;47;70-82) en función de la edad (paneles a-f) y de la dosis de deferasirox (paneles g-l). a,g) Información de ensayos clínicos aleatorizados definido con Crs >LSN. b,h) Información de ensayos clínicos aleatorizados definido con Crs >33% sobre el basal. c,i) Información de ensayos clínicos aleatorizados definido con Crs >LSN y >33% sobre el basal. d,j) Información de ensayos clínicos aleatorizados definido con Crs >LSN o >33% sobre el basal. e,k) Toda la información de estudios de práctica clínica con aumento de Crs. f,l) Información agrupada de ensayos clínicos aleatorizados y de estudios de práctica clínica con aumento de Crs. Los números por encima de las comunas representan el número total de pacientes. Abreviaturas: Crs, creatinina sérica; LSN, límite superior de la normalidad.

En un estudio en fase III, de 1 año de seguimiento, en pacientes con β -talasemia y edad ≥ 2 años, se observaron aumentos en los niveles de Crs dependientes de la dosis en 38% de los pacientes que recibieron deferasirox, pero sólo en el 14% de los pacientes que recibieron deferoxamina (32). Los aumentos en los niveles Crs fueron algunas veces transitorios, generalmente dentro del rango normal, y no estuvieron por encima de dos veces el LSN. Se requirió una reducción de la dosis en el 13% de todos los pacientes debido a un aumento de los niveles de Crs. La Crs volvió a cifras basales en sólo el 25% de los pacientes y se mantuvo consistentemente alta o fluctuante en el 75% restante (32). En el estudio de extensión de 4 años, el aumento de los niveles de Crs $>33\%$ sobre el basal y por encima del LSN se produjo en el 11,2% de pacientes (56).

Un ensayo de fase II, de 1 año de seguimiento, de deferasirox en pacientes con diversas anemias reportó un incremento en los niveles de Crs $> 33\%$ por encima de la cifra basal en 73 de 184 participantes (40%) (22). El aumento de Crs ocurrió al inicio del tratamiento, no fue progresivo y generalmente permaneció dentro del rango normal. La dosis de deferasirox se redujo en 32 pacientes (17%) y el fármaco se suspendió en cuatro pacientes (2%). Los niveles Crs disminuyeron después de la reducción de la dosis en 14 pacientes y no aumentaron más en el resto de pacientes.

En un estudio de 1 año de seguimiento en pacientes de ≥ 2 años de edad con β talasemia mayor y sobrecarga férrica, la mayoría de los pacientes iniciaron deferasirox a una dosis de 20 mg/kg/día (12), 73 de los 233 participantes (31%) tuvieron dos aumentos consecutivos en la Crs $>33\%$ por encima de las cifras basales que no superaron el LSN y otros seis pacientes (2,5%) tuvieron dos aumentos consecutivos en los niveles Crs $>33\%$ por encima de cifras basales que superaron el LSN. La dosis de deferasirox se redujo en nueve pacientes (3,8%).

La incidencia de nefrotoxicidad es menor cuando se define como un aumento en los niveles de Crs por encima del LSN que cuando se define como un aumento en los niveles de

Crs >33% por encima de la cifra basal. Sin embargo, esta también es una definición conservadora del daño renal. En un ensayo clínico aleatorizado de fase II que comparó deferasirox con deferoxamina en β talasemia mayor, ningún participante tuvo mediciones consecutivas de los niveles Crs por encima del LSN (19). Los aumentos en los niveles de β 2-microglobulina urinarios fueron generalmente transitorios y de bajo grado (<10 veces por encima del LSN) a pesar de continuar con deferasirox (33). En un ensayo clínico de fase II aleatorizado que evaluó deferasirox (10 mg/kg/día durante 48 semanas) en 40 niños con β talasemia mayor reportó sólo un paciente (2,5%) con niveles Crs por encima del LSN en dos visitas consecutivas (34). Los niveles de Crs se normalizaron en la siguiente visita sin suspender el tratamiento ni ajustar la dosis. En otro ensayo clínico aleatorizado en pacientes con β -talasemia, el aclaramiento de creatinina disminuyó en un 1 año casi el doble con deferasirox ($-37,0 \pm 42,9$ ml/min) que con deferoxamina ($-23,1 \pm 36,6$ ml/min) (83). Aunque no se informó el método de evaluación del aclaramiento de creatinina, el cambio reportado podría tener consecuencias dramáticas para los jóvenes participantes (edad media de 20 años) que recibirán tratamiento de por vida.

En los estudios de práctica clínica publicados, la mayoría de los casos de nefrotoxicidad fueron reversibles con la suspensión del deferasirox y ninguna muerte se consideró relacionada con la nefrotoxicidad por deferasirox (41;42;47;70-82). Entre 72 pacientes con β -talasemia mayor o intermedia que fueron tratados con 20 mg/kg/día de deferasirox durante 17 meses, se observó un incremento en los niveles de Crs >33% por encima de la cifra basal en 46 (64%) pacientes y deferasirox se suspendió en siete (11%) pacientes (70).

Los niveles de cistatina C sérica son un indicador más sensible de disminución del FG que los niveles Crs. La medición de los niveles de cistatina C sérica reveló que la incidencia de nefrotoxicidad en un ensayo clínico en 31 pacientes doble heterocigotos para células falciformes o con β -talasemia fue del 100% (68). En un estudio de práctica clínica de 42 pacientes con β -talasemia, los niveles de cistatina C aumentaron en 36% de los pacientes (n =

15; $p = 0,001$) (71). En 10 niños mayores de 6 años de edad con β -talasemia mayor que fueron tratados con deferasirox, el aclaramiento de inulina disminuyó de media un $19,7 \pm 11,3\%$ (42). La observación de niveles de cistatina C y de aclaramiento de inulina alterados confirman la presencia de nefrotoxicidad dependiente de deferasirox y excluye la posibilidad de modulación de la secreción tubular de creatinina como una causa de aumento de los niveles Crs en los pacientes tratados con deferasirox.

La información sobre la aparición de disfunción tubular proximal solo se presenta en un tercio de los estudios, aproximadamente 3.500 pacientes que recibieron deferasirox (33;61;62;66;67;71;73;77;81). La disfunción tubular proximal se evidenció como síndrome de Fanconi en nueve de 78 pacientes (11,5%), un aumento de los niveles de β 2-microglobulina urinaria en 100 de 146 pacientes (68,5%) y una proteinuria patológica en 27 de 816 pacientes (3,3%) (33;61;62;66;67;71;73;77;81). Dos pacientes experimentaron una disfunción tubular proximal generalizada, mientras que nueve presentaron al menos un signo de disfunción tubular proximal, tales como glucosuria, aumento de los niveles β 2-microglobulina urinarios, hipofosfatemia o hipercalciuria (42). La tubulopatía proximal se reportó principalmente en niños y adolescentes β -talasémicos con niveles de ferritina sérica $<1.500 \mu\text{g/l}$. (26;37;41-48).

1.5.3. Patogenia

1.5.3.1. Mecanismos moleculares

Los mecanismos moleculares de la nefrotoxicidad por deferasirox son poco conocidos (Figura 4.1). Para prevenir o tratar la toxicidad de deferasirox deben contestarse dos preguntas: ¿se acumula el deferasirox en células tubulares proximales, y si es así, por qué? y ¿cuáles son los mecanismos moleculares de la toxicidad del deferasirox? En concreto, ¿se relaciona la toxicidad con el mecanismo de acción del fármaco?, es decir, ¿está la toxicidad relacionada con la deficiencia de hierro? o ¿existen mecanismos tóxicos adicionales que podrían alejarse del mecanismo de acción del fármaco?

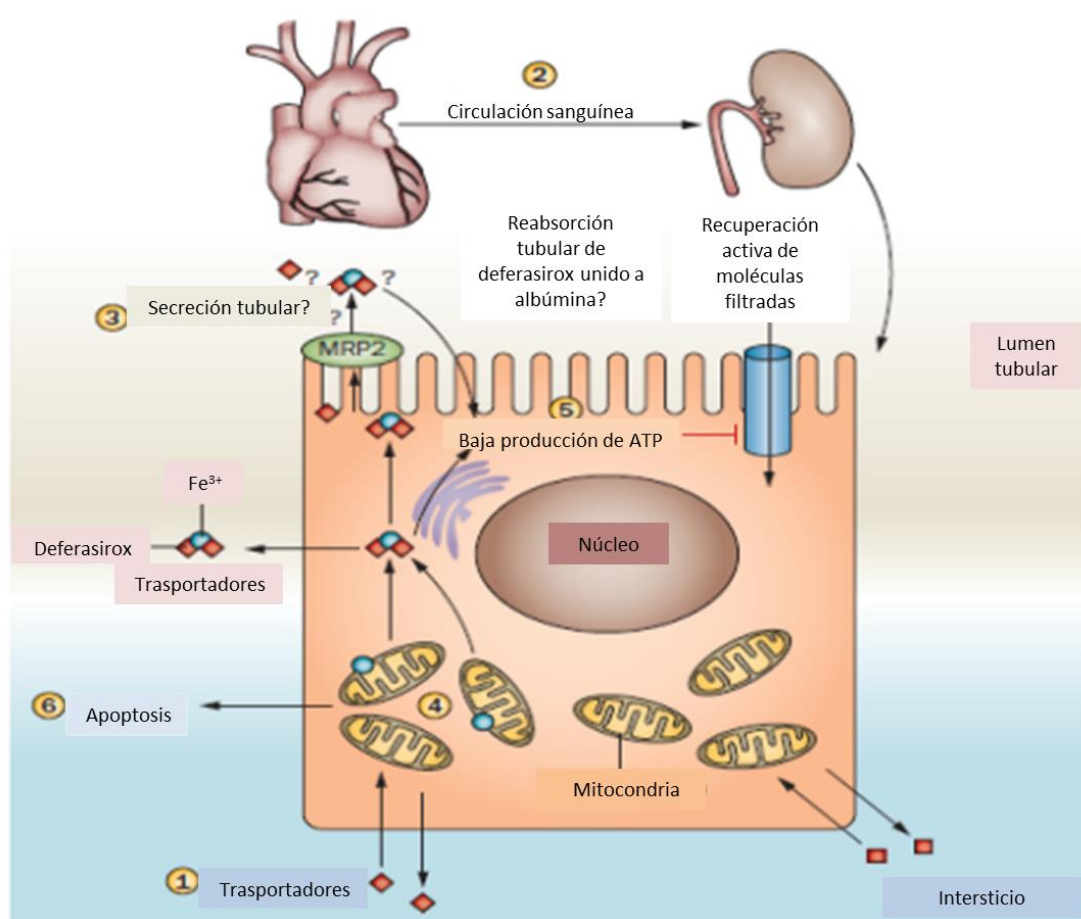


Figura 4.1. Mecanismos moleculares de la toxicidad por deferasirox.

Aunque los mecanismos moleculares precisos de la toxicidad por deferasirox no son claros, existen varias posibilidades. (1) La toxicidad en el túbulo proximal suele ser consecuencia de la acumulación intracelular de nefrotoxinas por transporte activo por los transportadores moleculares específicos de estas células. Sin embargo, la membrana celular es altamente permeable a deferasirox y no se ha identificado ningún transportador que facilite la entrada del deferasirox en células tubulares proximales. (2) El deferasirox podría acumularse debido a la alta exposición de las células tubulares tanto desde la luz tubular (lado apical o luminal) como desde el lado sanguíneo (lado basolateral). Sin embargo, el deferasirox está altamente unido a la albúmina y es improbable que sea filtrado a la luz tubular en grandes cantidades en riñones sanos. (3) La excreción renal de deferasirox (4-8%) podría ser resultado de la secreción tubular proximal (este mecanismo no ha sido explorado). Alternativamente, el deferasirox urinario podría ser el resultado de una disfunción de las células tubulares para reabsorber las cantidades minúsculas filtradas del deferasirox unido a la albúmina. (4) Las células tubulares proximales contienen un gran número de mitocondrias, las cuales son reguladores claves de los depósitos de hierro celular y requieren proteínas cargadas de hierro para generar ATP. La citotoxicidad por deferasirox se evitó en cultivos celulares añadiendo hierro y es más común en pacientes que responden bien a la terapia, es decir que eliminan más la sobrecarga de hierro. Así, la eliminación del hierro podría causar una disfunción mitocondrial y (5) una disminución de la generación de ATP y del transporte tubular proximal generando el síndrome de Fanconi. (6) Además el daño mitocondrial puede activar la apoptosis dirigida por las mitocondrias, lo cual puede resultar en la muerte celular tubular. Abreviaturas: MRP2, proteína 2 asociada a la resistencia multidrogas.

1.5.3.2. La acumulación en el riñón

Para saber por qué los túbulos proximales son tan sensibles a la toxicidad por deferasirox, podemos guiarnos por los estudios de otras toxinas tubulares proximales específicas, como cidofovir y tenofovir (84). Las células tubulares proximales están especializadas para el transporte transmembrana; son ricas en mitocondrias que proporcionan energía para los procesos de transporte; y en los transportadores de membrana que contribuyen a la excreción de aniones orgánicos y cationes y que recuperan grandes cantidades de nutrientes y metabolitos desde el filtrado glomerular. Los fármacos que se excretan por secreción tubular tienen un acceso rápido a las células tubulares proximales y las concentraciones intracelulares de estos fármacos son más altas en las células tubulares proximales que en otros tipos de células. Además, la toxicidad mitocondrial puede tener efectos devastadores sobre la función de las células tubulares, causando el síndrome de Fanconi, como consecuencia de la producción insuficiente de energía para mantener los procesos de transporte. La disfunción mitocondrial podría afectar negativamente la supervivencia de las células tubulares proximales (85). Aunque existen diferencias entre los mecanismos moleculares de la nefrotoxicidad de cidofovir y tenofovir, se cree que el resultado final es la depleción de ADN mitocondrial. Dada la actividad biológica conocida de deferasirox y las manifestaciones comunes con la nefrotoxicidad de cidofovir y tenofovir, apoya la hipótesis que el deferasirox podría dañar a la mitocondria, aunque no necesariamente por daño del ADN mitocondrial.

La liposolubilidad del deferasirox le permite entrar fácilmente a muchas células (86). El deferasirox tiene un 99% de unión a proteínas, principalmente a la albúmina (18). Este alto nivel de unión a proteínas es compatible con la secreción tubular en lugar de filtración glomerular en los riñones sanos. La secreción tubular es consistente con la nefrotoxicidad tubular proximal. Si el deferasirox fuese secretada por los túbulos proximales, sería posible la manipulación terapéutica de la nefrotoxicidad modulando la actividad de los hipotéticos

transportadores de deferasirox. Sin embargo, deferasirox no aumenta la eliminación urinaria de hierro y solo 4-8% del fármaco se elimina por la orina. Esto sugiere que la secreción tubular no es cuantitativamente relevante.

En ratas, el deferasirox se acumula en el hígado (52). Este hallazgo es esperado debido a que el hígado metaboliza y secreta el fármaco. Sin embargo, el deferasirox también se acumula en la corteza renal, lo que cual no es esperado (52). En ratas que ingirieron deferasirox radiactivo oral, las concentraciones más altas se observaron en hígado (765 nmol/g) y corteza renal (631 nmol/g), pero la concentración de deferasirox en la médula renal (245 nmol/g) fue comparable a la de la sangre (213 nmol/g) (52). La acumulación del fármaco en la corteza renal es consistente con su toxicidad y con la alta vascularización de este tejido. Sin embargo, se desconoce cómo entra el deferasirox en las células y si la acumulación del fármaco en las células tubulares proximales es mayor que en otros tipos de células. Aunque la mayoría del deferasirox circulante es la molécula no metabolizada, la pregunta de si el deferasirox o un metabolito se acumulan en la corteza renal también debe ser contestada. La albuminuria fisiológica es <30 mg por día; sin embargo, aproximadamente el 0,1% de la albúmina circula a través de los capilares glomerulares se filtra y se reabsorbe por los túbulos proximales, alcanzando a alrededor de 3 g por día. El deferasirox unido a albúmina podría, por lo tanto, alcanzar teóricamente los túbulos proximales desde el lado luminal. De hecho, en las células tubulares proximales cultivadas, el transporte polarizado de quelantes sugiere que el riñón está involucrado en la reabsorción de hierro unido a quelantes y que hay transportadores activos (87). En presencia de quelantes, el hierro sale de las células tubulares principalmente a través de la membrana basolateral y el deferasirox no se comporta de forma diferente a otros quelantes.

En las células intestinales Caco-2, estudios con inhibidores sugirieron que el deferasirox es un sustrato para la proteína 2 asociada a la resistencia multidrogas (MRP2) o proteína de cáncer de mama resistente MXR (también llamada ABCG2 y BCRP por sus siglas en inglés)

(52). La contribución de MRP2 a la excreción biliar fue confirmada en animales deficientes en MRP2. Sin embargo, experimentos en oocitos de *Xenopus laevis* que sobreexpresan el polipéptido transportador de aniones orgánicos humano 1 OATP1A2 (codificada por SLCO11A2), los transportadores de aniones orgánicos específicos de hígado OATP1B1 (también llamado OATP2, codificada por SLCO1B1) y OATP1B3 (también llamado OATP8, codificada por SLCO1B3) o el transportador de cationes orgánicos humano OCT1 (codificada por SLC22A2) no sugirieron implicación de estos transportadores expresados por los túbulos proximales en la captación del deferasirox (52). Así, aunque existe evidencia de que el deferasirox puede acumularse en las células tubulares in vivo, los mecanismos implicados no se han caracterizado. Esta falta de datos impide intervenciones terapéuticas similares a las utilizadas para otros fármacos nefrotóxicos. Por ejemplo, el probenecid, un inhibidor de la excreción renal de fármacos, se utiliza para proteger de la toxicidad del cidofovir en las células tubulares proximales, ya que inhibe el transporte cidofovir dentro de las células tubulares (85).

1.5.3.3. Cambios hemodinámicos

Un estudio ha sugerido que la nefrotoxicidad por deferasirox podría estar relacionado a cambios hemodinámicos debidos a una remoción de hierro excesivamente rápida (52). Esto implicaría que la nefrotoxicidad no es un problema grave y es rápidamente reversible. Sin embargo, esta hipótesis no es totalmente compatible con los datos. El potencial nefrotóxico de deferasirox fue documentado en los estudios preclínicos en animales y en células tubulares cultivadas (88), lo que descarta los cambios hemodinámicos como los principales desencadenantes de la nefrotoxicidad. Por otra parte, el síndrome de Fanconi no es una consecuencia conocida de la hemodinámica renal alterada. Algunos fármacos nefrotóxicos bien caracterizados, tales como ciclosporina A, causan tanto reducciones hemodinámicos en el FG como daños estructurales que pueden desencadenar FRA o insuficiencia renal terminal que requiera diálisis (89;90). Por ejemplo, la ciclosporina A induce una disminución transitoria del

FG de aproximadamente 25 ml/min a los 60-90 minutos después de la administración del fármaco, con un retorno a la cifra basal en el momento de la siguiente dosis, 12 h más tarde (90). Además, la ciclosporina A es un factor de riesgo clave para la enfermedad renal terminal en receptores de trasplante de corazón (89). En conjunto, estos datos sugieren que es poco probable que los cambios hemodinámicos por si solos causen la nefrotoxicidad del deferasirox.

1.5.3.4. Deficiencia de hierro y muerte celular

Algunas evidencias sugieren que la toxicidad por deferasirox está relacionada con la deficiencia de hierro. El hierro intracelular es necesario para la fosforilación oxidativa y producción de ATP y podría reducirse a niveles críticamente bajos cuando el deferasirox actúa en las células que no estaban sobrecargadas con hierro previamente o por altas concentraciones intracelulares de deferasirox (91). En los ensayos clínicos aleatorizados de deferasirox, los pacientes con aumentos de Crs fueron generalmente los que mejor respondieron en términos de la reducción de la sobrecarga de hierro (92). Sin embargo, el daño renal no es una manifestación clásica de la deficiencia de hierro, y los quelantes de hierro como la deferoxamina previenen el daño renal experimental (93). De hecho, se ha descrito una forma de muerte celular dependiente del hierro, la ferroptosis, en células cancerígenas y tubulares, lo que sugiere que la inhibición de este proceso tendría efectos protectores (94).

En cuatro ensayos controlados aleatorizados, la incidencia del aumento de los niveles Crs en los pacientes que recibían deferoxamina fue aproximadamente la mitad que la de los pacientes tratados con deferasirox 8,7% frente a 16,6% (33). 22,2% frente a 38,4% (19). 14% frente a 38% (32) y 2,2% frente al 8,3% (83). Sin embargo, la sobredosis accidental de deferoxamina causa FRA que requiere diálisis, y el daño renal es un efecto poco común de la deferoxamina (95). De hecho, la FDA ha emitido advertencias sobre la monitorización de la función renal en pacientes que recibían deferoxamina (96;97). Sin embargo, los mecanismos

moleculares del daño renal inducido por deferoxamina no están claros, aunque tiene en común con deferasirox la depleción de hierro.

Por otra parte, numerosos estudios preclínicos reportan nefroprotección por deferoxamina en diversos modelos de daño renal (98). En contraste con deferasirox, el complejo deferoxamina-hierro, ferriroamina, se excreta por los riñones, proporcionando vías adicionales para un efecto nefrotóxico, especialmente con dosis altas. De hecho, se planteó la hipótesis, no comprobada, de que la excreción de ferriroamina causaría una disminución prerrenal del FG por mecanismos hemodinámicos intrarrenales o por un efecto diurético (99). La biopsia renal de un trasplantado renal con FRA asociado al inicio de deferoxamina presentó hallazgos de lesión celular tubular, como la degeneración mitocondrial con figuras parecidas a mielina y pérdida de las crestas mitocondriales, no se encontró hinchazón mitocondrial ni del retículo endoplásmico (100). En cultivos de células no renales, la quelación del hierro por la deferoxamina promovió el envejecimiento celular, disminuyó la cadena respiratoria mitocondrial a través de una defectuosa actividad del complejo II y disminuyó la expresión la subunidad proteica hierro-azufre (101). Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que el deferasirox podría también causar daño mitocondrial a través de la depleción de hierro. Sin embargo, el paciente reportado también estaba recibiendo ciclosporina A, otro fármaco nefrotóxico que daña las mitocondrias, y la morfología mitocondrial en las células no renales cultivadas expuestas a deferoxamina difiere de las anomalías mitocondriales encontrados en la muestra de biopsia (100;102). No se han realizado estudios similares en células renales cultivadas o con deferasirox.

Deferasirox reduce el contenido de hierro renal en ratas con o sin sobrecarga de hierro, causando toxicidad tubular manifestada como disminución del aclaramiento de creatinina y necrosis y vacuolización celular tubular (52). La sobrecarga de hierro renal previa disminuyó los hallazgos histológicos de nefrotoxicidad y el aporte de hierro redujo la mortalidad. El deferasirox aumentó la muerte celular de una forma dosis-dependiente en las células tubulares proximales

y en cortes renales. Este efecto fue prevenido con una cantidad equimolar de hierro y no se observó en presencia del complejo hierro-deferasirox, lo que sugiere que la muerte celular era dependiente de la quelación del hierro (52). El contenido celular de ATP también se redujo sugiriendo daño mitocondrial. De hecho, el deferasirox disminuyó el contenido de hierro renal en modelos animales. El daño mitocondrial es un desencadenante de la muerte celular por apoptosis. La inhibición de p53 proteger a las células tubulares de la apoptosis inducida por isquemia-reperfusión o por el agente nefrotóxico cisplatino (103;104). De hecho, el deferasirox aumentó la mortalidad causada por daño renal en ratones y esto se evitó en ratones heterocigotos para la deficiencia de p53 (52).

En ratas, la administración parenteral diaria de deferasirox durante una semana aumentó la proteinuria, la albuminuria y la glucosuria, a pesar de la función glomerular normal (88). El deferasirox aumentó la apoptosis de células tubulares murinas en 24 horas (88). El daño celular tubular subletal o letal podría explicar algunas manifestaciones de la nefrotoxicidad por deferasirox, tales como el síndrome de Fanconi, la falta de recuperación de la función renal basal o el retraso de días para volver a la misma, y el FRA que requiere diálisis.

1.5.4. Factores de riesgo

Los factores de riesgo de nefrotoxicidad por deferasirox están recogidos en el recuadro 2 (59;105;106).

Recuadro 2: Factores de riesgo para la nefrotoxicidad por deferasirox

- Edad avanzada (≥ 65 años)
- Altas dosis (>30 mg/kg/día)
- Comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2 o hepatopatía, o nefropatías preexistentes.
- Fármacos que disminuyen la función renal, como AINEs o CsA
- Peso corporal ≥ 40 kg (pacientes pediátricos y jóvenes)
- Polimorfismos de UGT1A1: UGT1A1*28 y UGT1A1*6
- Depleción rápida de hierro celular
- Síndrome mielodisplásico de alto riesgo

Abreviaturas: UGT1A1, UDP- 1-1, AINEs: antiinflamatorios no esteroideos, CsA: ciclosporina A.

Estos factores podrían ser más comunes en las personas ancianas o podrían estar asociados con la enfermedad que causa la sobrecarga de hierro como se reportó para la β -talasemia (107). La FDA ha adjuntado una advertencia etiquetada declarando que los pacientes con síndromes mielodisplásicos de alto riesgo o con insuficiencia hepática subyacente tienen mayor riesgo de nefrotoxicidad por deferasirox (26).

En los pacientes pediátricos y jóvenes, el peso corporal ≥ 40 kg y el genotipo UGT1A1 *6 fueron factores de riesgo para la nefrotoxicidad (106). El deferasirox se metaboliza principalmente por glucoronidación catalizada por la glucoroniltransferasa hepática UGT1A1 y se elimina principalmente en la bilis (84%) a través de MRP2 (18). Los polimorfismos de UGT1A1, UGT1A1*28 y UGT1A1*6 también podrían ser factores de riesgo, ya que se sabe que están asociados con la toxicidad de irinotecan, un fármaco que inhibe el desenrollamiento de ADN (108-110). Como el deferasirox, el irinotecan también es metabolizado por UGT1A1 a un metabolito inactivo (111). Las dosis más altas y la depleción rápida de hierro también se asociaron con la nefrotoxicidad (32;92).

1.5.5. Recomendaciones y retos clínicos

La nefrotoxicidad es un efecto adverso reconocido del deferasirox, y las agencias reguladoras han emitido recomendaciones para minimizarla (Tabla 1.1). Estas recomendaciones incluyen las contraindicaciones o la reducción de dosis para las personas con insuficiencia renal, así como una estrecha vigilancia y ajuste de la dosis o la suspensión del tratamiento si se desarrolla nefrotoxicidad. Sin embargo, la EMA y la FDA aplican diferentes criterios son aplicados y un lenguaje confuso. Por ejemplo, estas agencias se refieren a valores estimados de aclaramiento de creatinina pero la fórmula usada estima FG. Por otra parte, las agencias miden el aclaramiento de creatinina en ml/min, lo que claramente podría diferir del FG expresado como ml/min/1,73 m².

La fórmula de Cockcroft-Gault que estima el aclaramiento de creatinina es obsoleta y requiere introducir el peso del paciente. La estimación automática del FG por la fórmula MDRD (Modificación of Diet in Renal Disease) o CKD-EPI se ha implementado en algunos países siempre que se miden los niveles de Crs, ya que este valor puede calcularse a partir de los datos administrativos y del análisis de Crs (Tabla 2.1) (40). Las recomendaciones sobre las reducciones de dosis por parte de la EMA se basan en los valores FGe <90 ml/min. Sin embargo, los valores de FGe calculados usando la fórmula MDRD únicamente se reportan cuantitativamente cuando es <60 ml/min/1,73 m²; ya que la fórmula MDRD no es fiable por encima de estos valores. Una fórmula de reciente introducción la CKD-EPI es más precisa que la MDRD en un amplio espectro de valores de FGe. El inicio de la terapia con deferasirox está contraindicado en pacientes con valores de aclaramiento de creatinina <60 ml/min según la EMA, mientras que la FDA considera la contraindicación en valores de aclaramiento <40 ml/min o con niveles Crs dos veces por encima del LSN, indicando un ajuste de dosis en pacientes con aclaramiento entre 40-60 ml/min. Como resultado, la decisión de si tratar o no tratar puede asociarse a un amplio rango de niveles de Crs, dependiendo de las recomendaciones regulatorias y del método utilizado para estimar la función renal. Estas variaciones pueden ser especialmente confusas para los que no son nefrólogos, que son los prescriptores principales del deferasirox. Además, los cambios en los niveles de Crs son un efecto tardío como marcador de nefrotoxicidad y no son lo suficientemente sensibles para detectar disminuciones leves del FG. Por último, existe poca guía reguladora sobre la vigilancia de la toxicidad tubular proximal y su impacto en el ajuste de la dosis.

La vigilancia posterior a la comercialización del deferasirox notó casos graves de toxicidad renal, que en algunos casos se asoció con la muerte. Este hallazgo llevó a la inclusión de un recuadro de advertencia en el prospecto para garantizar un seguimiento adecuado de los pacientes con determinaciones seriadas de Crs y seguimiento clínico durante la terapia (112). La monitorización para demostrar disfunción tubular proximal podría requerir un trabajo más

extenso de seguimiento (Tabla 2.1). Sin embargo, la rentabilidad de un enfoque holístico monitorizando diferentes parámetros de la función tubular proximal no ha sido definida. Es razonable monitorizar al menos la excreción de proteína urinaria (112). La literatura hematológica se ha centrado en la evaluación de proteinuria o modos más complejos de la evaluación de proteinuria de bajo peso molecular, tales como la determinación de los niveles de β 2-microglobulina urinaria. Sin embargo, el seguimiento de albuminuria es más sensible que el seguimiento de proteinuria y más barato que el seguimiento de los niveles de β 2-microglobulina. Además, el seguimiento de la albuminuria está en conformidad con las recomendaciones KDIGO para la evaluación de daño renal (40).

Algunas poblaciones que podrían beneficiarse del deferasirox, como los pacientes con enfermedad de células falciformes y los ancianos, pueden tener la función renal basal anormal (19) microalbuminuria y proteinuria (113;114). Los nefrólogos deben participar en el seguimiento de estos pacientes. Por otra parte, se han observado disminuciones mal caracterizadas del FG en algunos adultos jóvenes con β -talasemia que fueron tratados con agentes como la deferoxamina o deferiprona durante más de 10 años, pensando que eran menos nefrotóxicos que el deferasirox (107). La causa poco clara de la reducción del FG en este informe indica la necesidad de una estrecha monitorización de la función tubular y glomerular de los pacientes en la terapia de quelación de hierro a largo plazo.

1.5.6. Prevención y tratamiento

La advertencia de recuadro solicitado para el deferasirox por las agencias reguladoras exige una evaluación de la función renal en dos ocasiones al inicio del estudio y seguimiento semanal de los niveles de Crs y / o valores del aclaramiento de creatinina durante el primer mes en pacientes con factores subyacentes o de riesgo para disfunción renal (26). Los pacientes y los médicos de atención primaria deben ser instruidos para solicitar un control adicional de la función renal cuando hay condiciones que favorecen la deshidratación o se desarrollan infecciones graves o si se prescriben de forma concomitante medicamentos nefrotóxicos o excretados por los riñones. Cuando los niveles de Crs aumentan o se produce disfunción tubular proximal, se debe considerar el ajuste de la dosis con o sin la suspensión temporal del tratamiento (45). Debe considerarse una reducción de dosis de 10 mg/kg por día si los niveles Crs se elevan >33% por encima de los valores previos al tratamiento en dos visitas consecutivas, y el tratamiento se podría suspender si no se produce mejoría y la dosis fue reducida a 5 mg/kg por día. Debe tenerse especial cuidado cuando el FG cae a <90 ml/min/1,73 m². El tratamiento puede ser reiniciado con una dosis más baja y una escalada gradual cuando la Crs se normaliza. También debe tenerse precaución cuando se alcanzan los objetivos de hierro: debe considerarse reducir la dosis si los niveles de ferritina sérica caen a <1,000 µg/L, y debe suspenderse cuando los niveles de ferritina caen a <500 µg/L (115).

A pesar de la resolución de la insuficiencia renal en muchos pacientes tras la suspensión del tratamiento o reducción de la dosis, es necesario un seguimiento a largo plazo para prevenir el daño renal crónico que pudiera derivarse de un daño tubular prolongado. Además, los pediatras deberían estudiar las consecuencias a largo plazo de la lesión tubular crónica y su posible evolución hacia la fibrosis intersticial e ERC en tratamiento crónicos de pacientes jóvenes (42). El seguimiento más largo reportado duró solamente 5 años (56;67). En ancianos, puede existir insuficiencia renal basal, incluso con niveles normales de Crs o comorbilidades adicionales que requieren medicación concomitante de excreción renal, lo que

podrían predisponer a estos pacientes a la nefrotoxicidad o a toxicidad de la medicación concomitante.

1.6. Resumen de situación actual y necesidades de investigación

El deferasirox tiene un potencial nefrotóxico que fue evidente en los ensayos clínicos pivotaes. Las causas, la epidemiología y el impacto en los resultados de la nefrotoxicidad por deferasirox no son bien conocidos y pueden cambiar a medida que los pacientes jóvenes acumulan años de tratamiento y los pacientes de edad avanzada reciben el fármaco. Las manifestaciones clínicas, así como los estudios celulares y en animales sugieren que el deferasirox puede causar directamente daño celular tubular letal o subletal. Sólo estudios clínicos detallados a largo plazo van a aclarar el alcance y el impacto de la nefrotoxicidad del deferasirox en la práctica clínica.

Como la FDA y la EMA ofrecen diferentes recomendaciones para la contraindicación del deferasirox, el seguimiento y ajuste de la dosis en base a la función renal, los estudios prospectivos deberían evaluar los méritos relativos de cada enfoque y su efecto sobre los resultados. Las estrategias potenciales para minimizar la toxicidad que deben ser evaluadas en ensayos clínicos incluyen la administración de fármacos en días alternos para permitir un período de lavado y cuando sea posible basado en los niveles de hierro; utilizar dosis bajas en combinación con otros quelantes de hierro para reducir al mínimo los efectos adversos; o la aplicación intermitente del tratamiento. Se requieren estudios clínicos grandes, prospectivos y más detallados para caracterizar mejor el potencial nefrotóxico, especialmente en pacientes de alto riesgo, pacientes pediátricos que se espera reciban tratamiento por largo tiempo y ancianos. Estos estudios deben evaluar los cambios en todos los marcadores potenciales de la disfunción renal inducida por deferasirox y explorar su asociación con los resultados adversos que se sabe que están asociados con la ERC y la disfunción tubular proximal. Son necesarios más estudios para comprender los mecanismos fisiopatológicos de la toxicidad renal

relacionada con deferasirox con el fin de perfeccionar las estrategias preventivas y, si es posible, desarrollar compuestos menos tóxicos.

En resumen, existe evidencia de la nefrotoxicidad de deferasirox, pero también existe puntos que necesitan estudios adicionales, incluyendo un mejor conocimiento de la patogenia y datos sobre su uso en la práctica clínica diaria, incluyendo el seguimiento de las recomendaciones de monitorización y la incidencia de las diferentes formas de nefrotoxicidad.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. Hipótesis

La nefrotoxicidad por deferasirox es un efecto adverso infra-diagnosticado.

Un mejor conocimiento de su epidemiología en la práctica clínica y de su patogenia puede contribuir a disminuir la magnitud del problema.

3. Objetivos de la investigación:

El objetivo general es comprender mejor la nefrotoxicidad por deferasirox.

3.1. Objetivo primario:

Determinar la incidencia de nefrotoxicidad con alteración del filtrado glomerular en pacientes tratados con deferasirox.

3.2. Objetivos secundarios:

Determinar la incidencia de trastornos analíticos compatibles con tubulopatía en pacientes tratados con deferasirox.

Estudiar la utilidad de marcadores urinarios de daño renal.

Caracterizar el mecanismo celular de nefrotoxicidad por deferasirox.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. Material y Métodos

4.1. Área de estudio

El abordaje fue doble:

- Estudio clínico multicéntrico de pacientes adultos tratados con deferasirox en los centros participantes. Se recogieron 2 muestras de orina de pacientes en tratamiento actual con deferasirox con un intervalo de 6 meses, para determinar la presencia de marcadores de daño renal.
- Estudio de la acción de deferasirox en células cultivadas del túbulo proximal.

4.2. Tipo de estudio

Estudio observacional, transversal, retrospectivo-prospectivo y analítico.

4.3. Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por los comités éticos de investigación clínica de 3 centros hospitalarios, cumpliendo todos los requisitos establecidos en la legislación vigente: Real decreto 223/2004 y Decreto 39/94 de la CAM. Los pacientes firmaron un consentimiento informado.

El estudio reunió las normas éticas estándar de las instituciones aprobadoras para la realización de este tipo de estudios, se cumplieron los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

4.4. Población de estudio

Pacientes que recibieron o estaban recibiendo tratamiento con deferasirox entre 2006 (su aprobación en Europa) y marzo del 2013, en 3 hospitales de la Comunidad de Madrid: Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Hospital Universitario Ramón y Cajal y Hospital Universitario Clínico San Carlos; según los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

a) Criterios de inclusión: Hombres y mujeres mayores de 18 años que estuvieron o hubieran estado en tratamiento con cualquier dosis de deferasirox.

b) Criterios de exclusión: Pacientes que no consintieron y que no tuvieron un seguimiento analítico hospitalario (se realizaron en centros privados) o que no tuvieron un buen cumplimiento terapéutico (definido por la irregularidad de toma de medicación o dudas de toma registradas en la historia clínica, la mayoría por antecedentes psiquiátricos).

Durante el periodo de estudio 63 pacientes recibieron tratamiento con deferasirox.

Al final del reclutamiento por criterios de exclusión quedaron 56 pacientes. Diez pacientes siguieron con tratamiento en el momento del estudio, proponiéndoles con el correspondiente consentimiento informado participar en la recolección de muestras de orina. Un paciente recibió un trasplante de médula ósea y solo recogió la primera muestra de orina, por lo que se dispuso de dos muestras de orina separadas 6 meses en 9 pacientes (Figura 1).

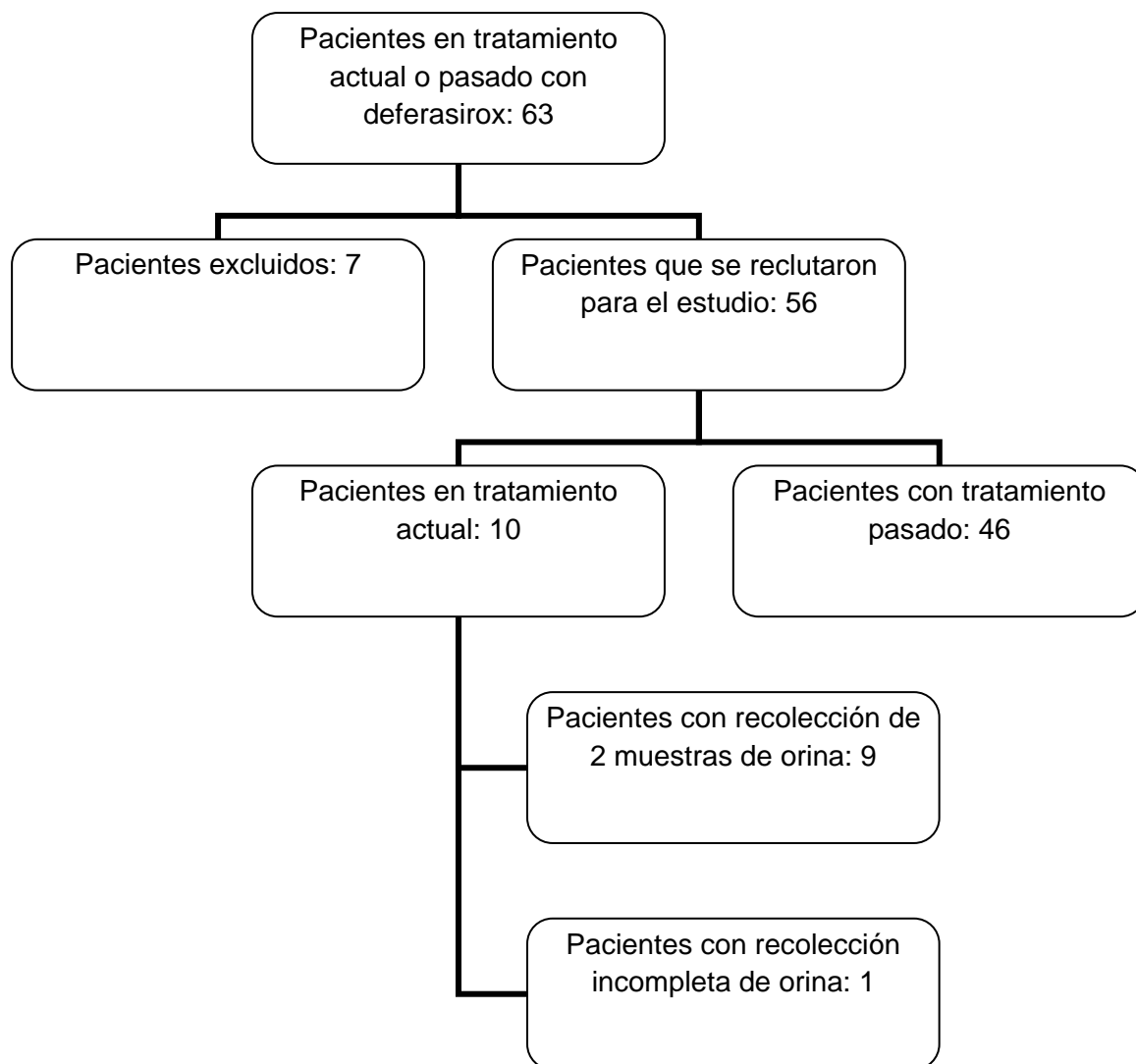


Figura 1.4: Reclutamiento de pacientes.

Las causas de exclusión fueron incumplimiento terapéutico en 1 paciente, revisiones analíticas realizadas en centros privados en 4 pacientes y falta de historia clínica en 2 pacientes.

4.5. Parámetros estudiados

Se realizó una historia clínica detallada acerca de las comorbilidades, uso de otros nefrotóxicos y otras variables demográficas.

La nefrotoxicidad se definió como disminución del FG o como tubulopatía usando las siguientes definiciones:

- Disminución de FG. Los datos disponibles no permiten identificar claramente el patrón temporal del aumento de creatinina tal y como requiere la definición de FRA según KDIGO. Sin embargo si usamos los criterios KDIGO de FRA basados en aumento de creatinina además de parámetros de FG para definir la nefrotoxicidad con disminución del FG.

Hemos definido la nefrotoxicidad por disminución del FG (NFG) como el aumento de creatinina $\geq 0,3$ mg/dl o $>33\%$ sobre el basal o mayor de LSN o como FGe por CKD-EPI que baja de 60 ml/min/1.73 m² o como una disminución mayor del 25% del FGe.

Otras definiciones:

Retorno a Crs basal: Pacientes que retornaron a la Crs basal previa a la toma de deferasirox. Crs persistentemente alta: Pacientes que no retornaron a la Crs basal previa a la toma de deferasirox.

- Datos indirectos de tubulopatía, expresado como presencia de hipopotasemia, hipofosfatemia, hipouricemia, hipocalcemia, disminución del bicarbonato venoso, hipomagnesemia, desarrollo de proteinuria, albuminuria o glucosuria patológicas. Se descartaron las proteinurias positivas coincidentes con infecciones del tracto urinario y las glucosurias en pacientes con diabetes mellitus. Dada la escasez de datos basales en los análisis que podría sugerir tubulopatía, en caso de disponer de un solo valor después de iniciar el deferasirox y de ser este valor anormal, se consideró que era consecuencia del uso de deferasirox. Los valores considerados anormales fueron: Potasio sérico < 3.5 mEq/L, fósforo sérico < 2.5 mg/dl, ácido úrico sérico < 2.5 mg/dl, calcio sérico < 8 mg/dl, bicarbonato venoso

(CO₂ total) < 22 mEq/L, magnesio < 2mg/dl, proteinuria > 30mg/día, positividad de la glucosuria en tira de orina.

Tabla 1.4: Lista de parámetros clínicos y analíticos estudiados.

Parámetros clínicos
Hospital
Sexo
Edad (años)
Presencia de diabetes mellitus
Causa de sobrecarga de hierro (Talasemia, SMD, Otras causas)
Peso (Kg)
Dosis de deferasirox (mg/día o mg/kg/día)
Tiempo en tratamiento con deferasirox (semanas o meses)
Toma de ciclosporina A
Tipo de nefrotoxicidad clínica (FRA o tubulopatía)
Parámetros analíticos
Ferritina sérica
Índice de saturación de transferrina
Cr _s
FG _e por CKD-EPI
Presencia de proteinuria
Ácido Úrico sérico
Calcio sérico
Fósforo sérico
Potasio sérico
Magnesio sérico
Bicarbonato venoso
Glicemia
Presencia de glucosuria

4.6. Biomarcadores urinarios

Se tomaron las muestras de orina de los pacientes a temperatura ambiente e inmediatamente se centrifugaron a 2000 rpm durante 10 min, se alicuotaron y se congelaron a -80°C hasta su uso.

Para el análisis de NGAL urinario se usó el NGAL Rapid Kit ELISA (Ref 037, BioPorto, Hellerup, Denmark) y para analizar el KIM-1 urinario se usó el Human TIM-1/KIM-1/HAVCR (Ref DY1750, R&D Systems, Minneapolis, MN).

Se definió aumento NGAL urinario, como cualquier valor positivo entre las dos muestras de orina.

Se definió aumento Crs o disminución FGe, cualquier valor positivo o/y negativo (según corresponda a la definición) entre las dos muestras.

La dosis acumulada se calculó entre la dosis total que recibieron los pacientes entre el periodo tiempo 0 de la recogida de orina y a los 6 meses.

4.7. Experimentos con cultivos celulares

Se utilizaron células MCT, una línea celular epitelial tubular proximal cultivada originalmente de la corteza renal de ratones SJL y que ha sido ampliamente caracterizados (116). Se cultivaron en medio RPMI 1640 (GIBCO, Grand Island, NY), 10% de suero bovino fetal descomplementado (FBS), glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina y 100 mg/ml de estreptomycin, en 5% de CO₂ a 37°C.

El deferasirox y el complejo deferasirox-hierro (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA) se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) y metanol respectivamente. El citrato hierro (III) amonio (Sigma) se disolvió en agua bidestilada.

4.7.1. Ensayos de muerte celular

La viabilidad celular se determinó mediante el ensayo colorimétrico de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-yl]-2,5 difeniltetrazolium bromide (MTT, Sigma). Después de los tratamientos se retiró el medio y se añadieron 0.5 mg/ml de solución MTT en PBS por cada pocillo. Las placas fueron incubadas a 37°C. Después de 1 hora de incubación se retiró la solución MTT, se dejaron secar los cristales de formazán y se re-suspendieron en DMSO. A continuación se midieron las densidades ópticas a 540 nm (Tecan Infinite F200, Männedorf, Suiza). A mayor densidad óptica mayor viabilidad celular.

Tinción con yoduro de propidio (PI): para la determinación de apoptosis por citometría de flujo, se recogieron las células adheridas a la placa junto con aquellas que se habían desprendido de forma espontánea, y se tiñeron con 100 µg/ml de PI (Sigma), NP-40 y 10 µg/ml de RNasa A en PBS, a 4 °C durante ~3 - 4 h en la oscuridad. Esta mezcla permeabiliza las células, y así el PI puede teñir el DNA tanto de las células muertas como de las vivas. El porcentaje de células apoptóticas con tinción de DNA reducida (células hipodiploides, representando cuerpos apoptóticos con núcleos fragmentados) fue cuantificado por citometría de flujo usando el citómetro FACS Canto y el software BD FACSD (BD Biosciences). Se recogieron cerca de 10000 eventos por muestra.

Tinción con AnexinaV/7-AAD: después de los tratamientos las células fueron lavadas con PBS, re-suspendidas en 100 µl de tampón de unión, y teñidas con 2.5 µl de ficoeritrina (PE)-Anexina V y 5 µl de 7-Aminoactinomicina D (7-AAD) (BD Biosciences, San Jose, CA). Las células fueron incubadas durante 15 minutos a 37°C en la oscuridad y 40 minutos antes de pasar al citómetro se añadieron 400 µl de tampón de unión. Las células se analizaron con el citómetro FACS Canto y se empleó el software FACS Diva (BD Biosciences). La muerte celular fue examinada mediante la fluorescencia de PE (anexina V) Vs PerCP (7-AAD). Las células teñidas únicamente con anexina V (detecta fosfatidilserina en la superficie de la célula) fueron evaluadas como un estadio precoz de muerte celular, mientras que aquellas teñidas con

anexina V y 7-AAD (su entrada dentro de la célula requiere pérdida de la integridad de la membrana celular) se evaluaron como un estadio avanzado de muerte celular, tanto de apoptosis como de necrosis.

La morfología nuclear fue analizada mediante tinción de DAPI (Sigma) en las células fijadas previamente con formalina. Las células se observaron mediante microscopia de fluorescencia (Nikon E600). Además, la morfología celular también fue examinada por microscopia electrónica de transmisión. En este caso las células fueron fijadas con 4% paraformaldehído-2% glutaraldehído en PDS, deshidratadas y fijadas en resina Epon, cortadas y se observaron en un microscopio Jeol Jem1010 (100Kv).

4.7.2. Medida del potencial de membrana mitocondrial (MMP)

Los cambios en el MMP fueron determinados como diferencias en la fluorescencia del tetramethylrhodamina metil ester, TMRM, (Molecular Probes, Thermo-Fisher Eugene, OR). Se recogieron las células adheridas a la placa junto con aquellas que se habían desprendido de forma espontánea y se tiñeron con TMRM a 150 nM durante 10 min a 37°C. La intensidad de fluorescencia fue medida por citometría de flujo usando un citómetro FACS Canto y el software FACS Diva (BD Biosciences). Una menor intensidad de fluorescencia indica una reducción en el MMP.

4.8. Procesamiento de los datos epidemiológicos

La base de datos fue creada en Excel y el análisis de los datos se realizó con el programa R versión 3.3.0.

4.9. Metodología estadística general

Las variables cuantitativas con distribución normal se describieron mediante la media y la desviación estándar, mientras que las variables cuantitativas con distribución no normal se describieron mediante la mediana y el rango intercuartil. La normalidad de las variables se contrastó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas se describieron mediante las frecuencias absolutas y relativas. Para las comparaciones de variables cuantitativas se utilizaron las pruebas de la t de Student y del ANOVA en variables con distribución normal, y las pruebas Wilcoxon y de Kruskal-Wallis en variables con distribución no normal. Para las comparaciones de variables cualitativas se utilizaron la prueba de Chi-cuadrado, o la prueba exacta de Fisher en los casos en los que la aproximación a la distribución Chi-cuadrado no era correcta. Las correlaciones entre variables cuantitativas se han evaluaron mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Todas las comparaciones se han realizado con un nivel de significación de 0,05.

El análisis multivariable se ha hecho utilizando modelos de regresión logística, que se han construido por pasos hacia adelante tomando como candidatas aquellas variables que en los análisis univariates presentaban una p inferior a 0.2. Las tablas de vida tienen por objetivo estimar la supervivencia y se calculan por el método actuarial. Las curvas ROC tienen por objetivo evaluar la capacidad que tiene una determinada variable o modelo para predecir un evento concreto. La capacidad predictiva se mide mediante el área bajo la curva. Como regla general la capacidad predictiva es aceptable cuando el área bajo la curva es igual o superior a 0.7, y buena a partir de 0.8.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Población estudiada

La población total estudiada fue de 56 pacientes, distribuidos entre los tres centros tal y como se indica en la tabla 5.1. En general se trató de una población de edad avanzada (62 ± 17 años), sin que existieran diferencias significativas entre los 3 centros, en los diversos parámetros estudiados.

La mediana de dosis inicial de deferasirox fue baja, en torno a las 8,7 mg/kg/día, la Crs media estuvo en el rango normal y la media de FGe fue 84 ml/min/1.73 m², sin embargo un 19,6% de los pacientes tenía un FGe entre 40-60 ml/min/1.73 m², que corresponderían a pacientes con ERC.

Tabla 5.1 Datos generales de la población estudiada según los diferentes hospitales
Datos expresados como media \pm DE o mediana (rango intercuartil)

	Hospital 1	Hospital 2	Hospital 3	Total	P
Nº pacientes	11/56 (16,9%)	12/56 (21,4%)	33/56 (58,9%)	56 (100%)	
Edad (años)	63,0 \pm 17,7	60,6 \pm 17,9	62,4 \pm 17,4	62,1 \pm 17,3	0,94
Rango de edad (años)	27-84	30-85	25-83	25-85	
Hombres (%)	72,7%	33,3%	54,5%	53,5%	0,16
Causa de sobrecarga de hierro	SMD 72,7% Otras 18,2% Talasemia 9,1%	Otras 66,7% SMD 25% Talasemia 8,3%	SMD 45,4% Otras 36,4 % Talasemia 18,2%	SMD 46,4% Otras 39,3% Talasemia 14,3%	0,12
Peso (Kg)	68,3 \pm 6,5	68,7 \pm 13,7	64,9 \pm 9,1	66,4 \pm 9,8	0,37
Dosis inicial deferasirox (mg/kg/día)	8,8 (7,7)	9,7 (7,8)	7,5 (14,1)	8,7 (10,2)	0,33
Dosis inicial deferasirox (mg/día)	500 (500)	562 (1000)	500 (750)	500 (500)	0,22
Crs basal (mg/dl)	0,89 \pm 0,29	0,82 \pm 0,24	0,90 \pm 0,25	0,88 \pm 0,26	0,63
FGe basal (ml/min/1,73 m ²)	86,0 \pm 22,5	88,1 \pm 28,5	81,1 \pm 23,2	83,6 \pm 24,0	0,59
FGe > 60ml/min/1,73 m ² (%)	10 (90,9%)	10 (83,3%)	25 (75,6%)	45 (80,4%)	0,53
FGe 40-60 ml/min/1,73 m ² (%)	1 (9,1%)	2 (16,7%)	8 (24,2%)	11 (19,6%)	0,53
Ferritina basal (ng/ml)	1580 (1107)	1510 (818)	2816 (1948)	1732 (1499)	0,46
Diabetes (%)	1 (9,1%)	3 (25%)	3 (9,1%)	7 (12,5%)	0,41

FGe: Filtrado glomerular estimado; SMD: Síndrome mielodisplásico. Otras: otras causas de anemia hematológica.

Al separar los hospitales por las causas de sobrecarga de hierro, existió una tendencia a un mayor porcentaje de SMD en dos de los hospitales (figura 5.1).

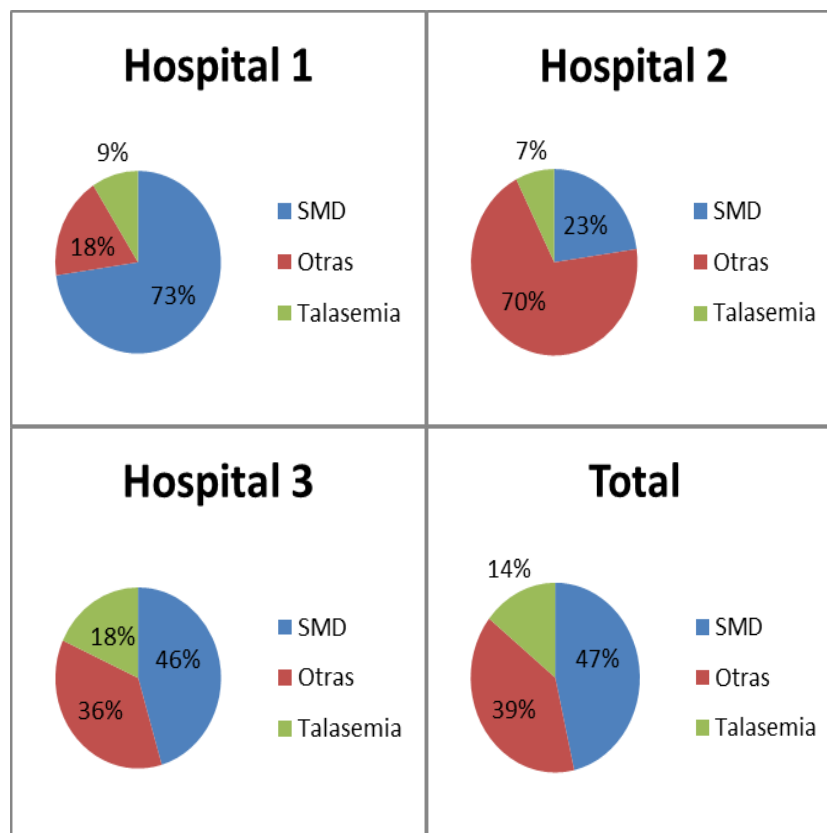


Figura 5.1: Causa de sobrecarga de hierro en los diferentes centros.
SMD: Síndrome mielodisplásico. Otras: Otras causas de anemia.

Además, existieron diferencias significativas en las características de la población según las causas de la sobrecarga de hierro (Tabla 5.2).

Tabla 5.2: Datos generales de la población estudiada según la causa de la sobrecarga de hierro. Datos expresados como media \pm DE o mediana (rango intercuartil).

	SMD	Otras causas	Talasemia	Total	P
Nº pacientes	26/56 (46,4%)	22/56 (39,3%)	8/56 (14,3%)	56 (100%)	
Edad (años)	73 \pm 10	58 \pm 14	37 \pm 12	62 \pm 17	<0,001
Hombres, n (%)	15 (58%)	11 (50%)	4 (50%)	30 (54%)	0,93
Peso (Kg)	65,8 \pm 7,8	66,5 \pm 9,4	67,9 \pm 16,5	66,4 \pm 9,8	0,917
Dosis inicial deferasirox (mg/kg/día)	7,9 (7,6)	8,1 (5,4)	19,3 (5,1)	8,7 (10,2)	0,003
Dosis inicial deferasirox (mg/día)	500 (437)	500 (437)	1312 (812)	500 (500)	0,001
Crs basal (mg/dl)	0,92 \pm 0,22	0,86 \pm 0,27	0,84 \pm 0,29	0,88 \pm 0,26	0,63
FGe basal (ml/min/1,73 m ²)	74,6 \pm 15,3	87,8 \pm 26,3	101,1 \pm 30,4	83,6 \pm 24,1	0,01
FGe basal > 60 ml/min/1,73 m ² (%)	21/26 (80,8%)	17/22 (77,3%)	7/8 (87,5%)	45 (80,4%)	0,82
FGe basal 40-60 ml/min/1,73 m ² (%)	5/26 (19,2%)	5/22 (22,8%)	1/8 (12,5%)	11 (19,6%)	0,82
Ferritina basal (ng/ml)	1555 (1286)	1992 (1037)	958 (832)	1732 (1499)	0,044
Diabetes n (%)	4/26 (15,4%)	2/22 (9,1%)	1/8 (12,5%)	7 (12,5%)	0,86

Los pacientes con talasemia eran más jóvenes y los pacientes con SMD eran más ancianos (Figura 5.2).

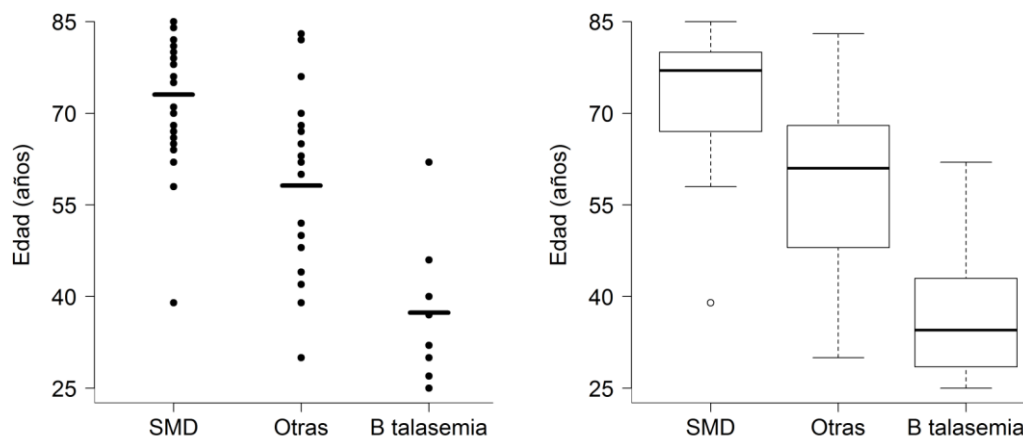


Figura 5.2: Edad según la causa de sobrecarga de hierro.

A la izquierda nube de puntos y a la izquierda diagrama de cajas.

En este sentido se observó una cierta prudencia a la hora de prescribir deferasirox a los pacientes con SMD y otras causas, en general de mayor edad, que recibieron una dosis inicial menor de deferasirox a pesar de tener valores de ferritina más altos (Figura 5.3 y 5.4).

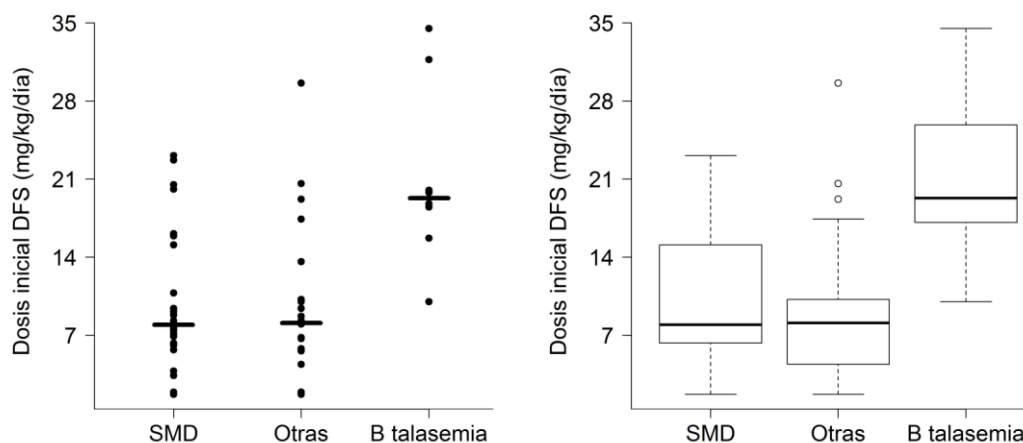


Figura 5.3: Dosis inicial en mg/kg de deferasirox (DFS) según la causa de sobrecarga de hierro. A la izquierda nube de puntos y a la izquierda diagrama de cajas.

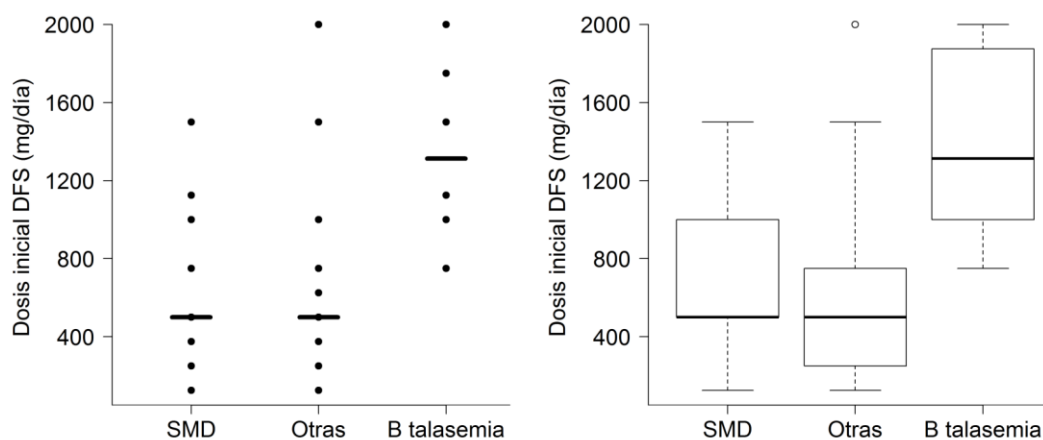


Figura 5.4: Dosis inicial de deferisirox (DFS) en mg/día según la causa de sobrecarga de hierro.

A la izquierda nube de puntos y a la izquierda diagrama de cajas.

Existió una tendencia a un mayor FGe basal en los pacientes con talasemia, los más jóvenes, sin observar diferencia en las cifras de Crs (Figura 5.5 y 5.6).

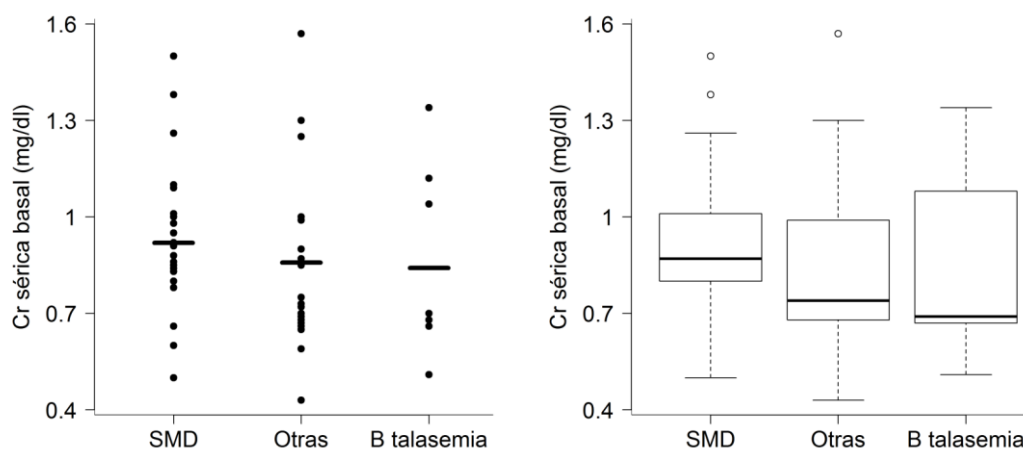


Figura 5.5: Creatinina basal según la causa de sobrecarga de hierro.

A la izquierda nube de puntos y a la izquierda diagrama de cajas.

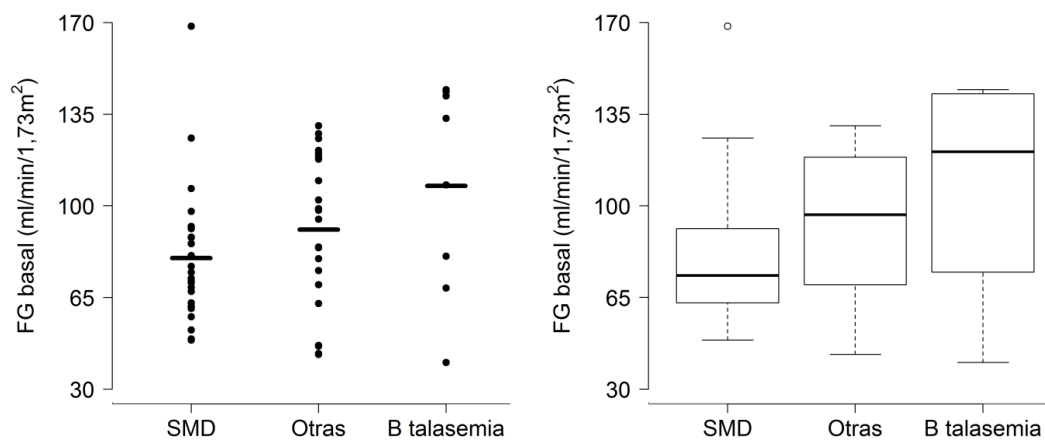


Figura 5.6: FGe basal según la causa de sobrecarga de hierro.

A la izquierda nube de puntos y a la izquierda diagrama de cajas.

Los niveles más bajos de ferritina basal se encontraron en el grupo de talasemias (Figura 5.7).

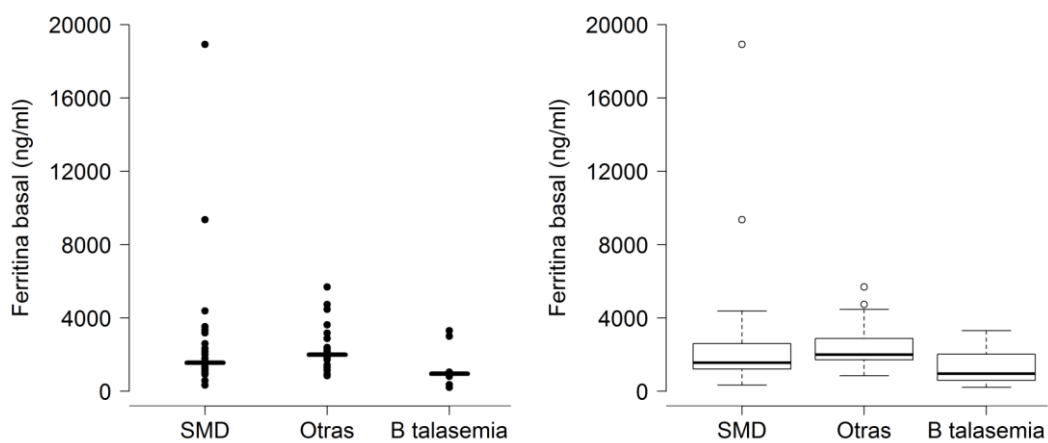


Figura 5.7: Ferritina basal según la causa de sobrecarga de hierro.

A la izquierda nube de puntos y a la izquierda diagrama de cajas.

5.2. Monitorización y seguimiento

La guía de uso de Exjade® (18), recomendó una monitorización detallada:

- Previo al inicio del tratamiento analizar: ferritina, Crs, aclaramiento de creatinina y proteinuria.
- En el primer mes analizar semanalmente: Crs y aclaramiento de creatinina.
- Mensualmente: ferritina, Crs, aclaramiento de creatinina y proteinuria.
- La función tubular renal según necesidad.

Al analizar el cumplimiento de la monitorización de la función renal, del grado de sobrecarga férrica y de función tubular en los diferentes hospitales (Tabla 5.3), pudimos observar que existen diferencias significativas en la monitorización basal solo en los parámetros indirectos de función tubular (potasio sérico, fósforo sérico, calcio sérico, ácido úrico sérico y bicarbonato venoso).

En el control semanal del primer mes, hubo una tendencia a un menor cumplimiento en el hospital 2.

En el control mensual se observó una mayor variabilidad en la práctica clínica, una diferencia significativa en la monitorización de Crs, FGe, ácido úrico sérico, fósforo sérico y calcio sérico, con mejor cumplimiento en el hospital 3.

Es de mencionar que a pesar que la glucosuria, indirectamente medida por tira reactiva, estuvo presente en el control basal, no se cumplía el control mensual estricto, es decir se midió irregularmente.

Tabla 5.3: Monitorización de función renal según los diferentes centros.

Datos expresados como n con cumplimiento/n total (%).

	Hospital 1	Hospital 2	Hospital 3	Total	P
Control Basal					
SCr	11/11 (100%)	12/12 (100%)	33/33 (100%)	56/56 (100%)	1,00
FGe	11/11 (100%)	12/12 (100%)	33/33 (100%)	56/56 (100%)	1,00
Ferritina sérica	11/11 (100%)	12/12 (100%)	33/33 (100%)	56/56 (100%)	1,00
Proteinuria	1/11 (9%)	3/12 (25%)	6/33 (18,2%)	10/56 (17,8%)	0,64
Potasio sérico	9/11 (81,8%)	12/12 (100%)	33/33 (100%)	54/56 (96,4%)	0,036
A. Úrico sérico	7/11 (63,6%)	12/12 (100%)	33/33 (100%)	52/56 (92,8%)	0,001
Fosforo sérico	6/11 (54,5%)	4/12 (33,3%)	33/33 (100%)	43/56 (76,7%)	<0,001
Calcio sérico	5/11 (45,4%)	12/12 (100%)	32/33 (96,9%)	49/56 (87,5%)	<0,001
Bicarbonato sérico	2/11 (18,2%)	1/12 (8,3%)	0/33 (0%)	3/56 (5,3%)	0,038
Glucosuria	0/11 (0%)	1/12 (8,3%)	5/33 (15,2%)	6/56 (10,7%)	0,60
Control Semanal					
SCr	8/11 (72,7%)	5/12 (41,6%)	26/33 (78,7%)	39/56 (69,4%)	0,07
FGe	8/11 (72,7%)	5/12 (41,6%)	26/33 (78,7%)	39/56 (69,4%)	0,07
Control Mensual					
SCr	8/11 (72,7%)	8/12 (66,6%)	31/33 (93,9%)	47/56 (83,9%)	0,036
FGe	8/11 (72,7%)	8/12 (66,6%)	31/33 (93,9%)	47/56 (83,9%)	0,036
Ferritina sérica	3/11 (27,2%)	7/12 (58,3%)	17/33 (51,5%)	27/56 (48,2%)	0,31
Proteinuria	0/11 (0%)	0/12 (0%)	0/33 (0%)	0/56 (0%)	1,00
Potasio sérico	8/11 (72,7%)	11/12 (91,6%)	25/33 (75,7%)	44/56 (78,5%)	0,50
A. Úrico sérico	3/11 (27,2%)	10/12 (83,3%)	30/33 (90,9%)	43/56 (76,7%)	<0,001
Fosforo sérico	1/11 (9%)	0/12 (0%)	30/33 (90,9%)	31/56 (55,3%)	<0,001
Calcio sérico	5/11 (45,4%)	10/12 (83,3%)	29/33 (87,8%)	44/56 (78,5%)	0,014
Bicarbonato sérico	1/11 (9%)	0/12 (0%)	0/33 (0%)	1/56 (1,7%)	0,20
Glucosuria	0/11 (0%)	0/12 (0%)	0/33 (0%)	0/56 (0%)	1,00

5.3. Nefrotoxicidad

Se evaluó la nefrotoxicidad como disminución del filtrado glomerular o como datos compatibles con tubulopatía. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 34,5 semanas.

5.3.1. Nefrotoxicidad por disminución del filtrado glomerular (NFG)

Considerando diferentes criterios para definir la nefrotoxicidad por disminución glomerular, la incidencia de este tipo de nefrotoxicidad osciló entre 39,3% y 64,3% (Tabla 5.4). Si solo tenemos en cuenta la Crs, la definición más sensible fue el aumento $\geq 33\%$ sobre el basal, pero las definiciones con mayor incidencia fueron las que se combinan con el FGe. Utilizando la definición KDIGO (36) la incidencia de nefrotoxicidad fue un 44,6%.

Tabla 5.4: Incidencia de nefrotoxicidad tipo NFG según diferentes definiciones

Definición	Frecuencia
Aumento sCr $\geq 0,3$ mg/dl	22/56 (39,3%)
Aumento sCr $>33\%$ sobre el basal	26/56 (46,4%)
Aumento sCr $>LSN$	25/56 (44,6%)
Aumento sCr $\geq 0,3$ mg/dl o $>33\%$ sobre el basal o $>LSN$	34/56 (60,7%)
Disminución del FGe $>25\%$	24/56 (42,9%)
FGe <60 ml/min/1,73 m ²	27/56 (48,2%)
Disminución del FGe $>25\%$ o FGe <60 ml/min/1,73 m ²	34/56 (60,7%)
sCr $\geq 0,3$ mg/dl o disminución FGe $>25\%$ (Criterios KDIGO)	25/56 (44,6%)
Aumento sCr $\geq 0,3$ mg/dl o $> 33\%$ del basal o $>LSN$ o disminución del FGe $>25\%$ o FGe <60 ml/min/1,73 m ²	36/56 (64,3%)

A continuación se realizó tablas de vida para conocer la supervivencia sin nefrotoxicidad tipo NFG durante el seguimiento. Pudimos observar que más del 80% de los pacientes cumplirían criterios de este tipo de nefrotoxicidad (definido sólo por Crs y por Crs combinado con FGe) a los 33 meses de tratamiento (Figura 5.8 y 5.9).

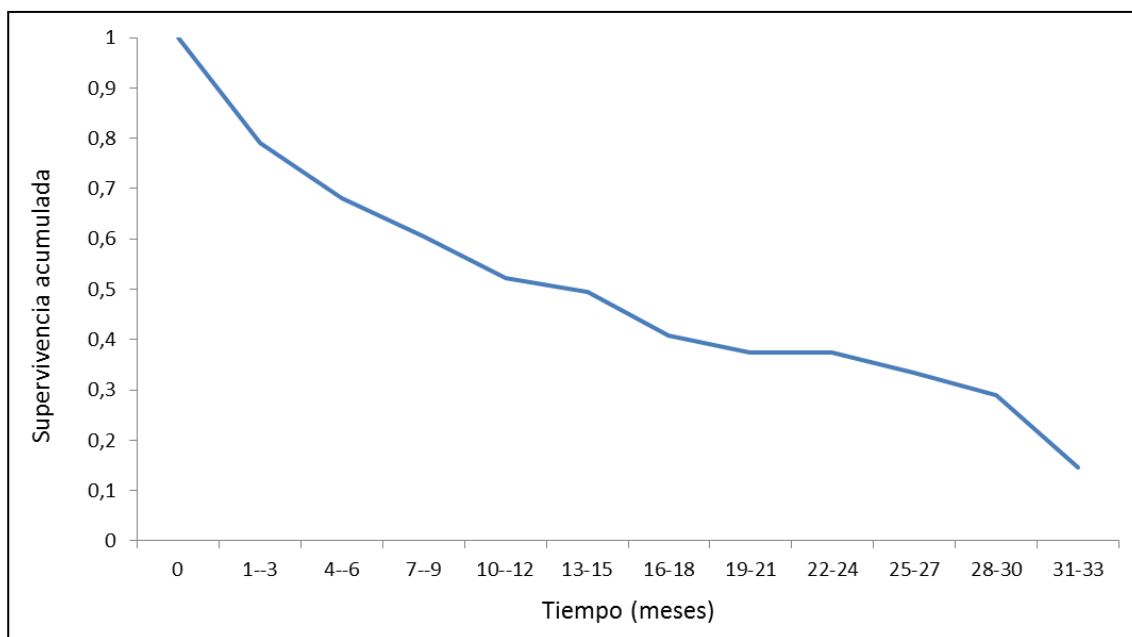


Figura 5.8. Supervivencia acumulada sin nefrotoxicidad tipo NFG cuando este fue evaluado por aumento sCr $\geq 0,3$ mg/dl o $> 33\%$ del basal o $> \text{LSN}$.

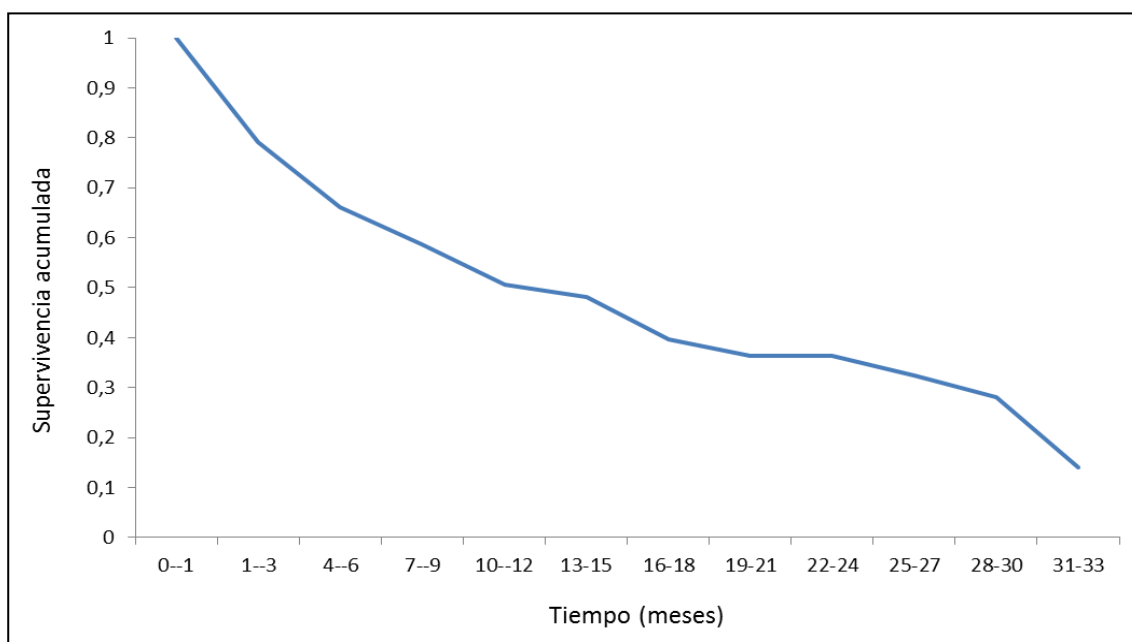


Figura 5.9: Supervivencia acumulada sin nefrotoxicidad tipo NFA cuando este fue evaluado por aumento sCr $\geq 0,3$ mg/dl o $> 33\%$ del basal o $> \text{LSN}$ o disminución del FGe $> 25\%$ o FGe $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

5.3.2. Tubulopatía

A fin de tener una idea aproximada de la posible incidencia de tubulopatía, se consideró signos indirectos de tubulopatía los niveles séricos disminuidos de potasio, calcio, ácido úrico y fósforo (Tabla 5.5).

Según estos criterios, la incidencia de nefrotoxicidad tipo tubulopatía proximal varió desde el 7,8% al 29,7%. El hallazgo más frecuente fue la hipofosfatemia. Si analizamos la presencia de cualquiera de las 4 variables, la incidencia aumentó hasta 47,5%.

Tabla 5.5: Incidencia de signos indirectos de tubulopatía según diferentes definiciones

Definiciones	Frecuencia
Hipopotasemia	7/53 (13,2%)
Hipocalcemia	5/50 (10%)
Hipouricemia	4/51 (7,8%)
Hipofosfatemia	11/37 (29,7%)
Hipopotasemia o hipocalcemia o hipouricemia o hipofosfatemia	19/40 (47,5%)

Se analizaron otras medidas indirectas de daño tubular, como hipomagnesemia, acidosis metabólica, presencia de proteinuria y glucosuria. Sin embargo, existió muy poca información al respecto, ya que estas variables se analizaron en <17% de los pacientes.

En ningún paciente se midió magnesemia basal, y durante el seguimiento solo se midió en un 14,2% (8/56) sin observarse hipomagnesemia (Mg sérico <2 mg/dl).

Se estimó la acidosis metabólica a través del bicarbonato venoso, pero ningún paciente tuvo la cifra basal, sólo al 10,7% (6/56) se le realizó la medición durante el seguimiento y solo 1 de estos 6 (16,6%) cumplió el criterio de acidosis metabólica (Bicarbonato venoso <22 mEq/L).

La proteinuria se analizó basalmente en un 16,1% (9/56) y durante el seguimiento el 64% (16/25) desarrolló proteinuria. Es de notar que 18,7% (3/16) tuvieron proteinuria basal que aumentó en el seguimiento. La proteinuria desarrollada en general fue <300 mg/día salvo en un paciente.

La presencia de glucosuria se analizó basalmente en 6/56 (10,7%) pacientes y fue negativa. Durante el seguimiento se analizó en 25/56 (44,6%) pacientes no diabéticos. De estos 25 pacientes, 3/25 (12%), presentaron glucosuria positiva.

En las tablas de vida para conocer la supervivencia sin disfunción tubular durante el seguimiento, se observó que más del 60% de los pacientes cumplirían definición de posible tubulopatía a los 21 meses de tratamiento (Figura 5.10).

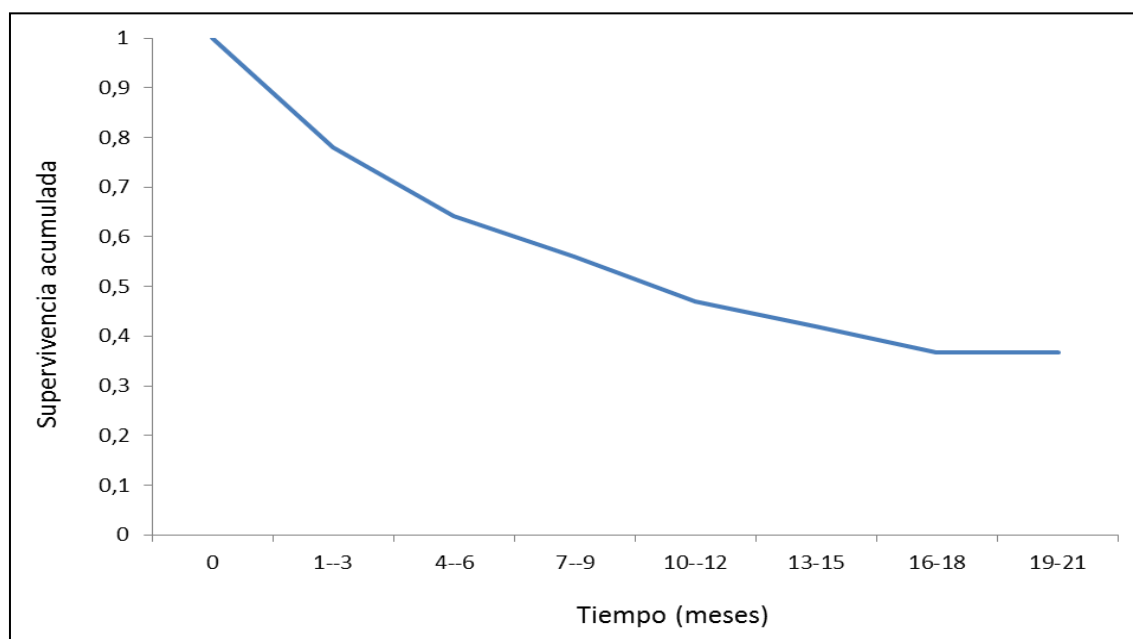


Figura 5.10. Supervivencia sin datos sugestivos de nefrotoxicidad tipo tubulopatía.

5.4. Incidencia de nefrotoxicidad según centros, causa de sobrecarga de hierro, edad y dosis de deferasirox

No hubo diferencias significativas entre hospitales en el desarrollo de nefrotoxicidad tipo NFG (Tabla 5.6). Sin embargo, la hipofosfatemia fue la manifestación más frecuente de signo indirecto de tubulopatía, pero únicamente resultó evidente en el centro donde se monitorizaron de forma más completa los datos indirectos con su función tubular ($p < 0,001$).

Tabla 5.6. Incidencia de nefrotoxicidad según centros.
Tiempo de seguimiento expresado como mediana (rango intercuartil)

	Hospital 1	Hospital 2	Hospital 3	Total	P
T. Seguimiento (semanas)	23 (23)	60 (42)	44 (89)	34,5 (63,2)	0,28
Fallecimiento	1/11 (9,1%)	1/12 (8,3%)	0/33 (0%)	2 (3,6%)	0,16
Aumento Crs $\geq 0,3$ mg/dl	2/11 (18,2%)	4/12 (33,3%)	16/33 (48,5%)	22/56 (39,2%)	0,22
Aumento Crs $> 33\%$	3/11 (27,3%)	6/12 (50,0%)	17/33 (51,5%)	26/56 (46,4%)	0,36
Aumento Crs $> \text{LSN}$	3/11 (27,3%)	5/12 (41,7%)	17/33 (51,5%)	25/56 (44,6%)	0,43
FGe < 60 ml/min/1,73 m ²	4/11 (36,4%)	5/12 (41,7%)	18/33 (54,5%)	27/56 (48,2%)	0,51
Disminución de FGe $> 25\%$	2/11 (18,2%)	9/12 (50,0%)	16/33 (48,5%)	24/56 (42,9%)	0,18
Hipofosfatemia $< 2,5$ mg/dl	0/3 (0%)	0/1 (0%)	11/33 (33,3%)	11/37 (29,7%)	$< 0,001$
Hipopotasemia $< 3,5$ mEq/l	2/9 (22,2%)	1/12 (8,3%)	4/32 (12,5%)	7/53 (13,2%)	0,72
Hipouricemia < 2 mg/dl	1/6 (16,7%)	1/12 (8,3%)	2/33 (6,1%)	5/51 (9,8%)	0,57
Hipocalcemia < 8 mg/dl	1/5 (20,0%)	1/12 (8,3%)	3/33 (9,1%)	5/50 (10,0%)	0,60

Con respecto a las causas de sobrecarga de hierro, hubo una diferencia significativa en el tiempo de seguimiento, que fue mayor en el grupo de talasemias. No hubo diferencias ni en los parámetros de NFG ni en los parámetros indirectos de toxicidad tubular (Tabla 5.7).

Tabla 5.7. Incidencia de nefrotoxicidad según causa de sobrecarga de hierro
Tiempo de seguimiento expresado como mediana (rango intercuartil)

	SMD (n=26)	Anemia (n=22)	β talasemia (n=8)	Total	P
T. Seguimiento (semanas)	29(54)	25(38.75)	139(99)	34,5 (63.2)	<0,001
Aumento Crs ≥0,3 mg/dl	12/26 (46.2%)	6/22 (27.3%)	4/8(50%)	22/56 (39.2%)	0,35
Aumento Crs >33%	13/26 (50%)	10/22 (45.5%)	3/8 (37.5%)	26/56 (46.4%)	0,82
Aumento Crs >LSN	13/26 (50%)	8/22 (36.4%)	4/8 (50%)	25/56 (44.6%)	0,66
FGe <60 ml/min/1,73 m ²	17/26 (65.4%)	8/22 (36.4%)	3/8 (25.0%)	27/56 (48.2%)	0,049
Disminución de FGe >25%	12/26 (46.2%)	8/22 (36.4%)	4/8 (50.0%)	24/56 (42.9%)	0,72
Hipofosfatemia <2,5 mg/dl	5/17 (29.4%)	5/13 (38.5%)	1/7 (14.3%)	11/37 (29.7%)	0,52
Hipopotasemia <3,5 meq/l	4/24 (16.7%)	3/21 (14.3%)	0/8(0%)	7/53 (13.2%)	0,74
Hipouricemia<2 mg/dl	1/22 (4.5%)	1/21 (4.8%)	2/8 (25%)	5/51 (9.8%)	0,26
Hipocalcemia <8 mg/dl	2/21 (9.5%)	1/21 (4.8%)	2/8 (25%)	5/50 (10.0%)	0,24

Con respecto a la edad, dividimos a la población en cuartiles, observando una diferencia significativa en la incidencia de NFG medido por FGe <60 ml/min/1.73 m², que fue menor en los más jóvenes. También hubo una tendencia a mayor toxicidad tubular medida como hipopotasemia e hipocalcemia en el grupo de mayor edad. Tabla 5.8

Tabla 5.8. Incidencia de nefrotoxicidad según cuartiles de edad
Tiempo de seguimiento expresado como mediana (rango intercuartil)

Edad (años; n)	Cuartil 1 (<51 ; n=17)	Cuartil 2 (51-66; n=11)	Cuartil 3 (67-78; n=16)	Cuartil 4 (>78 ; n=12)	Total	P
T. Seguimiento (semanas)	68 (105)	18 (43.5)	40.5 (40)	23.5 (41.75)	34,5 (63,2)	0,10
Aumento Crs $\geq 0,3$ mg/dl	5/17 (29.4%)	6/11 (54.5%)	6/16 (37.5%)	5/12 (41.7%)	22/56 (39.2%)	0,60
Aumento Crs $>33\%$	7/17 (41.2%)	5/11 (45.5%)	8/16 (50%)	6/12 (50%)	26/56 (46.4%)	0,95
Aumento Crs $>ULN$	5/17 (29.4%)	7/11 (63.6%)	9/16 (56.2%)	4/12 (33.3%)	25/56 (44.6%)	0,21
FGe <60 ml/min/1,73 m ²	2/17 (11.8%)	7/11 (63.6%)	10/16 (62.5%)	8/12 (66.7%)	27/56 (48.2%)	0,005
Disminución de FGe $>25\%$	5/17 (29.4%)	6/11 (54.5%)	8/16 (50.0%)	5/12 (41.7%)	24/56 (42.9%)	0,55
Hipofosfatemia $<2,5$ mg/dl	2/10 (20%)	4/8 (50%)	3/12 (25%)	2/7 (28.6%)	11/37 (29.7%)	0,57
Hipopotasemia $<3,5$ meq/l	0/15 (0%)	1/11 (9.1%)	2/15 (13.3%)	4/12 (33.3%)	7/53 (13.2%)	0,09
Hipouricemia <2 mg/dl	3/16 (18.8%)	1/10 (10%)	0/14 (0%)	0/11 (0%)	5/51 (9.8%)	0,18
Hipocalcemia <8 mg/dl	2/16 (12.5%)	0/9 (0%)	0/14 (0%)	3/11 (27.3%)	5/50 (10.0%)	0,09

Con respecto a la dosis de deferasirox expresada en mg/kg de peso al día, dividimos al grupo en terciles. El tiempo de seguimiento fue significativamente más largo en el tercil de dosis mayor. La incidencia de nefrotoxicidad tipo NFG medido como FG <60ml/min/1,73 m² y de toxicidad tubular evidenciada como hipopotasemia fueron significativamente más bajas en el grupo de dosis intermedia (Tabla 5.9). Sin embargo estos hallazgos no fueron significativos cuando usamos como variable la dosis de deferasirox total diaria (Tabla 5.10).

Tabla 5.9. Incidencia de nefrotoxicidad según terciles de dosis inicial de deferasirox (mg/Kg/día)

Tiempo de seguimiento expresado como mediana (rango intercuartil)

Dosis (mg/kg/día; n)	Tercil 1 (<7.2; n=19)	Tercil 2 (7.2-11.6; n=18)	Tercil 3 (>11.6; n=19)	Total	P
T. Seguimiento (semanas)	22 (36)	40.5 (59.75)	68 (123.5)	34,5 (63,2)	0,016
Aumento Crs ≥0,3 mg/dl	8/19 (42.1%)	4/18 (22.2%)	10/19 (52.6%)	22/56 (39.2%)	0,16
Aumento Crs >33%	9/19 (47.4%)	7/18 (38.9%)	10/19 (52.6%)	26/56 (46.4%)	0,70
Aumento Crs >LSN	11/19 (57.9%)	4/18 (22.2%)	10/19 (52.6%)	25/56 (44.6%)	0,06
FGe <60 ml/min/1,73 m ²	12/19 (63.2%)	5/18 (27.8%)	10/19 (52.6%)	27/56 (48.2%)	0,09
Disminución de FGe >25%	8/19 (42.1%)	5/18 (27.8%)	11/19 (57.9%)	25/56 (44.6%)	0,18
Hipofosfatemia <2,5 mg/dl	6/16 (37.5%)	2/9 (22.2%)	3/12 (25%)	11/37 (29.7%)	0,73
Hipopotasemia <3,5 meq/l	5/18 (27.8%)	0/18 (0%)	2/17 (11.8%)	7/53 (13.2%)	0,039
Hipouricemia <2 mg/dl	0/17 (0%)	1/16 (6.2%)	3/18 (16.7%)	5/51 (9.8%)	0,25
Hipocalcemia <8 mg/dl	3/17 (17.6%)	0/16 (0%)	2/17 (11.8%)	5/50 (10.0%)	0,35

Tabla 5.10. Incidencia de nefrotoxicidad según terciles de dosis inicial de deferasirox (mg/día)

Tiempo de seguimiento expresado como mediana (rango intercuartil)

Dosis (mg/día; n)	Tercil 1 (<501; n=33)	Tercil 2 (501-825; n=4)	Tercil 3 (>825;n=19)	Total	P
T. Seguimiento (semanas)	22 (53)	37 (35)	68 (123.5)	34,5 (63,2)	0,025
Aumento Crs $\geq 0,3$ mg/dl	12/33 (36.4%)	0/4 (0%)	10/19 (52.6%)	22/56 (39,2%)	0,14
Aumento Crs >33%	15/33 (45.5%)	1/4 (25%)	10/19 (52.6%)	26/56 (46,4%)	0,70
Aumento Crs >LSN	14/33 (42.4%)	1/4 (25%)	10/19 (52.6%)	25/56 (44,6%)	0,58
FGe <60 ml/min/1,73 m ²	16/33 (48.5%)	1/4 (25%)	10/19 (52.6%)	27/56 (48,2%)	0,76
Disminución de FGe >25%	12/33 (36.4%)	1/4 (25%)	11/19 (57.9%)	24/56 (42,9%)	0,27
Hipofosfatemia <2,5 mg/dl	8/23 (34.8%)	0/2 (0%)	3/12 (25%)	11/37 (29,7%)	0,86
Hipopotasemia <3,5 meq/l	5/32 (15.6%)	0/4 (0%)	2/17 (11.8%)	7/53 (13,2%)	1,00
Hipouricemia <2 mg/dl	1/29 (3.4%)	0/4 (0%)	3/18 (16.7%)	5/51 (9,8%)	0,28
Hipocalcemia <8 mg/dl	3/29 (10.3%)	0/4 (0%)	2/17 (11.8%)	5/50 (10,0%)	1,00

Al analizar las diferentes variables de nefrotoxicidad no se llega a ningún modelo multivariable.

5.5. Asociación con fármacos nefrotóxicos: ciclosporina A

Estudiamos la posible relación entre la incidencia de NFG y el uso del fármaco nefrotóxico ciclosporina A.

Cinco pacientes estuvieron en tratamiento con ciclosporina A y deferasirox, lo que representa el 8,9% de la población estudiada. Aplicando los criterios de NFG conjuntamente por Crs y FGe, 3/5 (60%) de los pacientes con ambos fármacos desarrollaron FRA, muy similar al 60,7% observado en los pacientes que no tomaron ciclosporina A.

5.6. Factores asociados a nefrotoxicidad

5.6.1. Nefrotoxicidad por disminución del filtrado glomerular (NFG)

A continuación buscamos posibles factores predictivos de nefrotoxicidad aplicando para las variables cuantitativas el test de Wilcoxon, para variables categóricas Chi-cuadrado o Fisher o prueba de Kruskal-Wallis (valores p) y regresiones logísticas (valores r). Los resultados se muestran en la tabla 5.11

Tabla 5.11: Asociaciones de las definiciones de NFG y los factores de riesgo

	Edad	Peso	Dosis inicio DFS	Dosis inicio DFS/kg	Cambio % Ferritina	Cambio % ISAT	Crs basal	FGe basal	Sexo	DM	Ferritina < 200ng/ml	Causa sobrecarga de Fe
Aumento sCr $\geq 0,3$ mg/dl	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	$r=0,013$ $p=0,064$	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS
Aumento sCr >33%	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	$r=0,001$ $p=0,008$	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS
Aumento sCr >LSN	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	$r=0,045$ NS	NS NS	$r<0,001$ $p=0,001$	$r<0,001$ $p<0,001$	NS NS	$r=0,016$ $p=0,037$	NS NS	NS NS
Aumento sCr $\geq 0,3$ mg/dl o >33% o >LSN	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	$r=0,001$ $p=0,013$	$r=0,037$ NS	NS NS	$r=0,045$ NS	$r=0,019$ $p=0,029$	NS NS	NS NS	NS NS
Disminución del FGe >25%	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	$r=0,002$ $p=0,009$	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	$r=0,012$ $p=0,035$	NS NS	NS NS
FGe <60 ml/min/1,73 m ²	$r=0,003$ $p=0,010$	NS NS	NS NS	NS NS	$r=0,044$ NS	NS NS	$R<0,001$ $p<0,001$	$r<0,001$ $p<0,001$	NS NS	$r=0,027$ $p=0,048$	NS NS	NS NS
sCr $\geq 0,3$ mg/dl o disminución FGe >25%	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	$r=0,003$ $p=0,018$	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	$r=0,016$ $p=0,037$	NS NS	NS NS
Aumento sCr $\geq 0,3$ mg/dl o >33% o >LSN o disminución del FGe >25% o FGe <60ml/min/1,73 m ²	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	$r=0,003$ $p=0,024$	$r=0,035$ NS	$r=0,061$ NS	$r=0,013$ $p=0,025$	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS

NS: Si valor $p > 0,05$

Entre las variables asociadas a nefrotoxicidad tipo NFG, destacó la asociación disminución de ferritina y aumento de Crs ≥ 0.3 mg/dl ($r=0,013$), aumento de Crs $>33\%$ sobre la creatinina basal ($p=0,001$), al aumento de Crs $>LSN$ ($r=0,045$).

El aumento de Crs $> LSN$, se correlacionó sobre todo con mejores cifras de Crs ($r<0,001$) y de FGe ($r<0,001$). Además se asoció al sexo femenino ($r=0,066$) y a la presencia de DM ($r=0,016$).

Si combinamos las 3 definiciones anteriores encontramos correlación con la disminución de ferritina ($p=0,001$), con la disminución del ISAT ($r=0,037$) y con el peor FGe basal ($r=0,045$). Con respecto a variables categóricas se asoció al sexo femenino ($r=0,019$).

Se realizó un análisis multivariante buscando factores asociados al NFG definido como la combinación de las diferentes formas de expresar el aumento de Crs. Al analizar las variables predictivas con $p<0.2$, concluimos que no se puede estimar un modelo multivariante, ya que la única variable que se asoció a NFG es la disminución de ferritina.

La disminución de ferritina también se correlacionó con el descenso de FGe; tanto con el FGe $<60\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ ($r=0,044$), y sobre todo con disminución de FGe $>25\%$ ($r=0,002$).

Hubo otros factores que se asociaron a desarrollo de NFG definido como disminución de FGe. El FGe $<60\text{ml/min}$ se relacionó con cifras más altas de Crs basal ($r<0,001$), con cifras más bajas de FGe basal ($r<0,001$) y con la presencia de DM ($r=0,027$). La disminución de FGe $>25\%$, mostró relación con la presencia de diabetes ($r=0,012$).

Si combinamos las 5 definiciones de NFG (incluyendo aumentos de creatinina y disminución de FGe), existió una relación con la disminución de ferritina ($r=0,003$) y de ISAT ($r=0,035$), con el FG basal ($r=0,013$) y con el sexo femenino ($r=0,063$).

Se realizó un análisis multivariante buscando factores asociados al NFG definido como la combinación de las diferentes formas de expresar la NFG. Al analizar las variables predictivas con $p<0.2$, concluimos que el FGe basal ($p=0,004$; IC=0,875-0,982) y la disminución de ISAT ($p=0,006$; IC=0,945-0,994) se asociaron a NFG.

En resumen, si bien distintas definiciones de NFG se asociaron a diferentes factores de riesgo, la mayor disminución de la ferritina y del ISAT se asoció a la nefrotoxicidad definida de forma más amplia.

A fin de definir mejor posibles factores predictivos de nefrotoxicidad tipo NFG, analizamos las curvas ROC.

Primero analizamos las curvas ROC para la disminución de ferritina como predictor de nefrotoxicidad tipo NFG. La disminución de ferritina no fue un buen predictor de aumento de Crs $\geq 0,3$ mg/dl (área bajo la curva ROC=0,65) ni de aumento de Crs por encima del LSN (área bajo la curva ROC=0,41), pero fue un predictor aceptable para aumento de Crs $>33\%$ sobre la Crs basal (área bajo la curva ROC=0,71)(Figura 11A). Los resultados fueron parecidos cuando se combinan las tres definiciones de NFG por aumento de Crs (área bajo la curva=0,701) (Figura 5.11B) o por disminución del FGe $>25\%$ (área bajo la curva=0,71) (Figura 5.11C). No obstante, en todos los casos el 95% CI se acercó a 0,55, por lo que fue un parámetro francamente mejorable en cuanto su poder predictor.

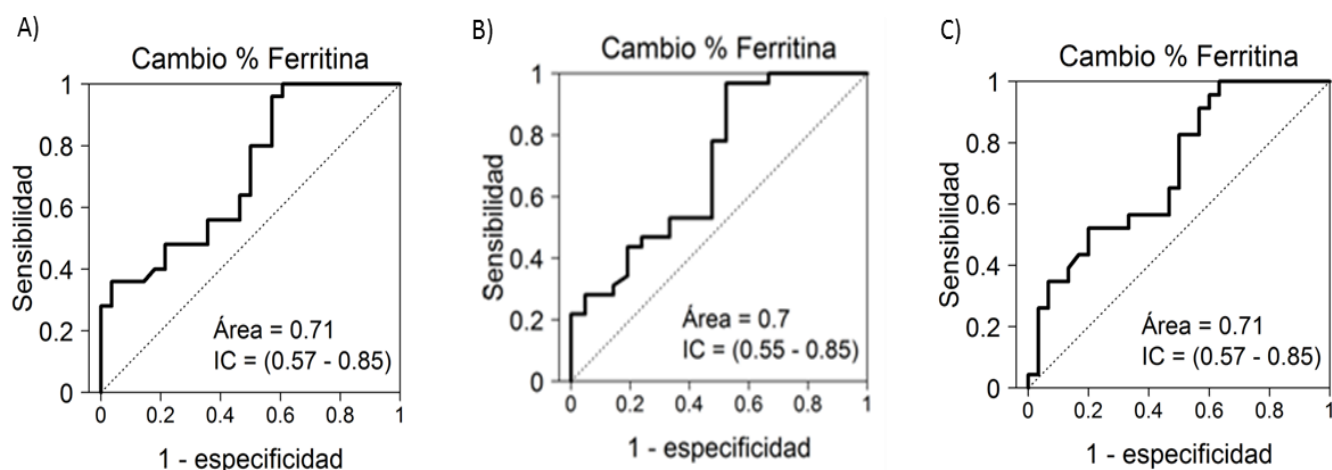


Figura 5.11. Curva ROC para la predicción del desarrollo de NFG según la disminución porcentual de ferritina, estimado por A) aumento de Crs $>33\%$ del basal, B) aumento de Crs $\geq 0,3$ mg/dl o $>33\%$ del basal o $> \text{ULN}$ y C) disminución del FGe $> 25\%$ basal.

A continuación analizamos el valor predictivo de los parámetros basales de función renal. El área bajo la curva ROC es muy baja (0,65) para el FGe basal para predecir el desarrollo de NFG estimado por las tres definiciones de aumento de creatinina (Figura 15.12).

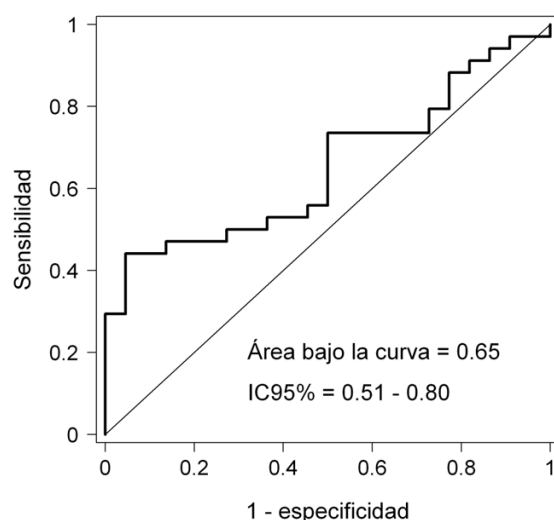


Figura 5.12. Curva ROC para la predicción del desarrollo de NFG estimado por las tres definiciones de aumento de creatinina por el FGe basal.

Sin embargo, Crs basal (área bajo la curva=0,76; IC=0,64-0,89) y el FGe basal (área bajo la curva=0,82; IC=0,66-0,91) predijeron de forma aceptable o buena el aumento de Crs superior al LSN. En el caso de la Crs basal, el punto de corte fue 0,84 mg/dl, y para el FGe 69,4 ml/min/1,73 m².

Ambos fueron también predictores aceptables (área bajo la curva=0,79; IC=0,67-0,91) (área bajo la curva=0,82; IC=0,71-0,92) para FGe <60 ml/min/1,73 m², con puntos de corte de 0,86 mg/dl y 69,4 ml/min/1,73 m², respectivamente.

5.6.2. Toxicidad tubular

A continuación analizamos factores asociados con la presencia de tubulopatía sospechada a través del hallazgo de disminución de niveles séricos de potasio, fosforo, ácido úrico o de calcio, aplicando para las variables cuantitativas el test de Wilcoxon, para variables categóricas Chi-cuadrado o Fisher o prueba de Kruskal-Wallis (valores p) y regresiones logísticas (valores r)(Tabla 5.12).

Tabla 5.12: Asociaciones de las definiciones de tubulopatía y los factores de riesgo

	Edad	Peso	Dosis inicio DFS	Dosis inicio DFS/kg	Cambio % Ferritina	Cambio % ISAT	CrS basal	FGe basal	Sexo	DM	Ferritina < 200ng/ml	Causa sobrecarga de Fe
Hipopotasemia	r=0,007 p=0,012	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NC NS	NC NS	NS NS
Hipocalcemia	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	r=0,024 p=0,037	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS
Hipouricemia	r=0,018 p=0,024	NS NS	NS NS	r=0,05 NS	NS p=0,029	NS NS	NS NS	NS NS	NC NS	NC NS	r=0,006 p=0,012	NS NS
Hipofosfatemia	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS
Hipopotasemia o hipocalcemia o hipouricemia o hipofosfatemia	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS

NC: No se puede calcular NS: Si valor p >0,05

La hipopotasemia ($<3,5\text{mEq/l}$) se relacionó con edad avanzada ($p=0,007$), la hipocalcemia ($<8\text{ mg/dl}$) con cifras más bajas de Crs basal ($p=0,024$) y la hipouricemia ($<2\text{ mg/dl}$) con pacientes jóvenes ($p=0,018$), pesos más bajos ($p=0,062$), dosis de inicio (mg/kg) más altas de deferasirox ($p=0,054$), cifras más bajas de Crs basal ($p=0,065$), y con niveles de ferritina final $<200\text{ ng/ml}$ ($p=0,006$).

Llama la atención que para la hipopotasemia e hipocalcemia hubo más riesgo en personas ancianas (>65 años), pero para hipouricemia existió más riesgo en paciente jóvenes y para la hipofosfatemia no hay relación con la edad. Existió o tendió a existir una relación de las variables de tubulopatía con la disminución de ferritina.

5.7. Reversibilidad

De los pacientes que presentaron NFG, el 73,5% no recuperó las cifras basales de Crs, tanto si se suspendió como si no el deferasirox, siendo más notorio en el grupo que lo suspendió (Tabla 5.13).

Tabla 5.13: Reversibilidad del NFG, en función de los cambios de dosis de deferasirox. El NFG se definió como aumento Crs $\geq 0,3\text{ mg/dl}$ o $>33\%$ sobre el basal o $>\text{LSN}$

Dosis de deferasirox	Igual	Disminuida	Suspendido	Total
Pacientes con aumento Crs, n (%)	13/34 (38,2%)	7/34 (20,6%)	14/34 (41,2%)	34/34 (100%)
Pacientes que retornan a Crs basal, n (%)	6/13 (46,2%)	2/7 (28,6%)	1/14 (7,1%)	9/34 (26,5%)
Pacientes Crs alta persistente, n (%)	7/13 (53,8%)	5/7 (71,4%)	13/14 (92,8%)	25/34 (73,5%)
T. seguimiento hasta retorno a Crs basal (semanas)	10,4 \pm 9,6	7 \pm 5,7	8 (n=1)	9,25 \pm 7,74

Aumento de Crs: Pacientes con aumento de Crs $\geq 0,3\text{ mg/dl}$ o $>33\%$ sobre el basal o $>\text{LSN}$. Retorno a Crs basal: Pacientes que retornan a la Crs basal previa a la toma de deferasirox. Crs persistentemente alta: Pacientes que no retornan a la Crs basal previa a la toma de deferasirox.

Con respecto a la reversibilidad de la sospecha de tubulopatía, tanto si se suspendió como si no el deferasirox, encontramos que un 31,6% persisten con algún signo indirecto de tubulopatía (Tabla 5.14). Aunque el número de pacientes es más pequeño, también pareció observarse una peor recuperación en pacientes en los que se suspendió o disminuyó la dosis de deferasirox.

Tabla 5.14: Reversibilidad de la sospecha de tubulopatía en función de los cambios en la dosis de deferasirox. La tubulopatía se definió como: presencia de hipopotasemia o hipofosfatemia o hipouricemia o hipocalcemia

Dosis de deferasirox	Igual	Disminuida	Suspendido	Total
Pacientes tubulopatía, n (%)	16/19 (84,2%)	1/19 (5,3%)	2/19 (10,5%)	19/19 (100%)
Pacientes retornan a cifra basal, n (%)	12/16 (75%)	0/1 (0%)	1/2 (50%)	13/19 (68,4%)
Pacientes no retornan a cifra basal, n (%)	4/16 (25%)	1/1 (100%)	1/2 (50%)	6/19 (31,6%)
T. seguimiento hasta retorno a cifra basal (semanas)	7,42±5,4	NA	4 (n=1)	7,15±5,26

NA: No aplica

5.8. Marcadores urinarios de daño renal

En la tabla 5.15 observamos las características generales de los 9 pacientes en los que se analizaron de forma prospectiva muestras de orina de forma basal y a los 29 ± 8 semanas de deferasirox. La media de Crs y de FGe se mantuvo dentro de la normalidad. No se objetivaron diferencias significativas entre los valores basales y a los 6 meses.

Tabla 5.15: Información general de pacientes con muestras de orina para análisis de NGAL y KIM-1

Datos expresados como media \pm desviación estándar

	Basal (tiempo 0)	6 meses	P
Edad (años)	49,6 \pm 20,2	SC	NA
Sexo (% varones)	4/9 (44,4%)	SC	NA
Crs (mg/dl)	0,93 \pm 0,28	0,88 \pm 0,29	0,75
FGe (ml/min/1,73 m ²)	90,4 \pm 32,6	93,6 \pm 32,8	0,84
Ferritina basal (ng/ml)	799,9 \pm 562,6	ND	NA
uNGAL (ng/ml)	38,83 \pm 38,41	56,78 \pm 84,85	0,57
uNGAL/uCr (ng/mg)	0,66 \pm 0,72	0,82 \pm 1,53	0,78
uKIM-1 (pg/ml)	254,18 \pm 243,83	438,82 \pm 597,09	0,41
uKIM-1/uCr (pg/mg)	3,88 \pm 4,05	3,05 \pm 3,41	0,65

SC: Sin cambios ND: No datos NA: No aplica

Los pacientes que tomaban deferasirox tuvieron cifras más altas de uNGAL que 5 controles sanos, con diferencia significativa (Figura 5.13).

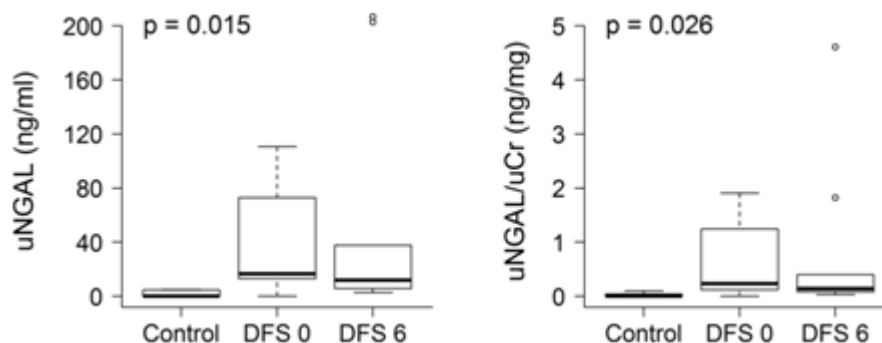


Figura 5.13: Niveles urinarios de NGAL. uNGAL (ng/ml) y uNGAL normalizado por Cr urinaria (ng/mg).

Comparamos las diferencias entre los pacientes que en los que uNGAL/uCr aumentó en la segunda muestra de orina con los que no aumentaron. Los pacientes en los que uNGAL/uCr aumentó tendieron a ser más jóvenes, recibieron una dosis inicial y acumulada mayor de deferasirox. Además de tener un mejor FGe (Tabla 5.16).

Tabla 5.16: Características de los pacientes en función de la evolución de uNGAL/uCr
Datos expresados en media \pm desviación estándar

uNGAL/uCr: evolución en 6 meses	Aumenta	Igual o baja	P
N	4	5	
Edad (años)	35,8 \pm 5,06	60,6 \pm 21,35	0,05
Sexo (% varones)	75%	20%	0,21
Crs en tiempo 0 (mg/dl)	0,75 \pm 0,07	1,07 \pm 0,31	0,22
FGe en tiempo 0 (ml/min/1,73 m ²)	115,9 \pm 6,26	69,9 \pm 30,3	0,014
Crs en tiempo 6 m (mg/dl)	0,74 \pm 0,21	0,99 \pm 0,32	0,22
FGe en tiempo 6 m (ml/min/1,73 m ²)	116,1 \pm 15,5	75,6 \pm 32,6	0,09
Ferritina en tiempo 0 (ng/ml)	869,2 \pm 280,0	744,4 \pm 752,0	0,33
Dosis deferasirox en tiempo 0 mg/día	1500 \pm 408,2	850 \pm 418,3	0,06
Dosis deferasirox en tiempo 0 mg/kg/día	23,33 \pm 8,14	14,46 \pm 6,47	0,14
Dosis acumulado mg/día	1523 \pm 415,8	864,5 \pm 424,5	0,09
Tiempo entre muestras de orina (semanas)	31,75 \pm 7,35	26,46 \pm 8,74	0,22

La dosis acumulada se calculó entre la dosis total que recibieron los pacientes entre el periodo tiempo 0 y a los 6 meses

Hicimos un subanálisis del grupo de pacientes con uNGAL/uCr en la primera muestra muy alto comparado con los controles, definido como valor superior a la mediana (uNGAL/uCr > 0,5 ng/mg). Entre los pacientes con uNGAL/uCr más alto hubo un mayor porcentaje de mujeres y una tendencia a menor FGe basal (Tabla 5.17).

Tabla 5.17: Características de los pacientes en función del uNGAL/uCr basal.
Datos expresados como media \pm desviación estándar

uNGAL/uCr (ng/mg)	>0,5	\leq 0,5	P
N	4	5	
Edad (años)	57 \pm 24,9	44 \pm 15,9	0,46
Sexo (% Varones)	100%	20%	0,048
Crs en tiempo 0 (mg/dl)	1,04 \pm 0,35	0,83 \pm 0,21	0,33
FGe en tiempo 0 (ml/min/1,73m ²)	70,7 \pm 38,1	106 \pm 18,4	0,142
Crs en tiempo 6 m (mg/dl)	0,94 \pm 0,37	0,84 \pm 0,26	0,81
FGe en tiempo 6 m (ml/min/1,73m ²)	78,7 \pm 41,8	106 \pm 21,2	0,62
Ferritina en tiempo 0 (ng/ml)	642 \pm 407,8	926 \pm 681	0,62
Dosis deferasirox en tiempo 0 (mg/día)	937 \pm 427	1300 \pm 570	0,32
Dosis deferasirox en tiempo 0 (mg/kg/día)	16,7 \pm 7,66	19,76 \pm 9,27	0,81
Dosis acumulada (mg/kg/día)	954,2 \pm 434,1	1319 \pm 579	0,62
Tiempo entre muestras de orina (semanas)	27,1 \pm 10,1	30,2 \pm 7,2	0,81

La dosis acumulada se calculó entre la dosis total que recibieron los pacientes entre el periodo tiempo 0 y a los 6 meses

Se compararon también los niveles de KIM-1 urinarios (uKIM-1) de los 9 pacientes que tomaban deferasirox con 6 controles sanos. Se observaron cifras más altas de uKIM-1 en pacientes que tomaban deferasirox que en los controles, con diferencia significativa (Figura 5.14).

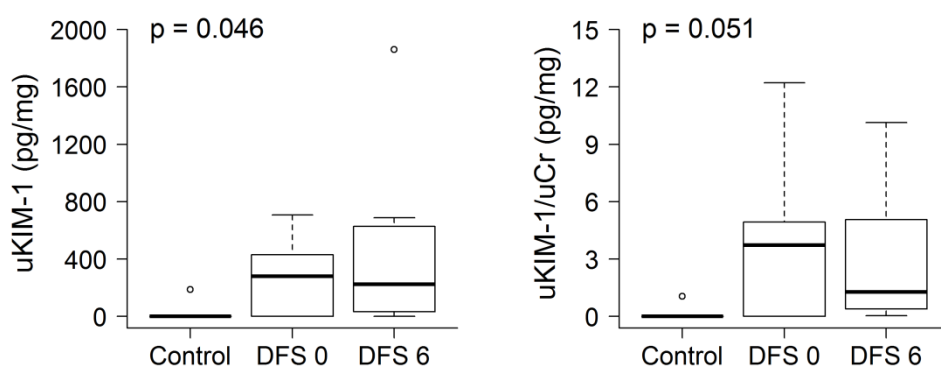


Figura 5.14: Niveles urinarios de KIM-1. uKIM-1 (pg/ml) y uKIM-1 normalizado por Cr urinaria (pg/mg).

Comparando los pacientes en los que aumentó uKIM-1/uCr (pg/mg) en la segunda muestra de orina con aquellos en los que no se modificó, no observamos diferencias significativas, pero el grupo donde uKIM-1 aumentó tuvo tendencia a ser más joven, tener mejor FGe y tener más tiempo de seguimiento (Tabla 5.18).

Tabla 5.18. Comparación de pacientes según evolución de uKIM-1/uCr
Datos expresados como media \pm desviación estándar

uKIM-1/uCr: evolución en 6 meses	Aumenta	Igual o baja	P
N	6	3	
Edad (años)	41,5 \pm 12,7	65,7 \pm 7,1	0,12
Sexo % varones	50%	33,3%	0,59
Crs en tiempo 0 (mg/dl)	0,86 \pm 0,26	1,07 \pm 0,32	0,60
FGe en tiempo 0 (ml/min/1,73 m ²)	100 \pm 30,8	71,4 \pm 32,7	0,12
Crs en tiempo 6 m (mg/dl)	0,78 \pm 0,23	1,08 \pm 0,34	0,12
FGe en tiempo 6 m (ml/min/1,73 m ²)	105 \pm 28,7	71,3 \pm 33,9	0,12
Ferritina en tiempo 0 (ng/ml)	690,2 \pm 374,4	1019 \pm 898	0,79
Dosis deferasirox en tiempo 0 (mg/día)	1208 \pm 557,2	1000 \pm 500	0,59
Dosis deferasirox en tiempo 0 (mg/kg/día)	19,8 \pm 8,5	15,7 \pm 8,5	0,44
Dosis acumulada (mg/kg/día)	1228 \pm 565,1	1016 \pm 508	0,61
Tiempo entre muestras de orina (semanas)	32,1 \pm 7,2	22,3 \pm 8,1	0,07

La dosis acumulada se calculó entre la dosis total que recibieron los pacientes entre el periodo tiempo 0 y a los 6 meses

Durante los 6 meses de seguimiento en dos pacientes aumentó la Crs (Tabla 19.5). En un paciente la Crs aumentó un 25% sobre el basal y el FGe disminuyó un 23,7%. En el otro paciente, Crs solo aumentó un 4,5% sobre el basal y el FGe disminuyó un 5%. Esto es que solo hubo un caso de disminución llamativa del FGe, en dicho paciente subieron tanto uNGAL un 103%, como uKIM-1 de 0 a 223 pg/ml.

Se encontró concordancia entre aumentos de uNGAL/uCr y de uKIM-1/uCr en 4 pacientes.

Se definió aumento uNGAL o uKIM-1, como cualquier valor positivo entre las dos muestras de orina.

Se definió aumento de Crs o disminución de FGe, cualquier valor positivo o/y negativo (según corresponda a la definición) entre las dos muestras.

Tabla 5.19: Relación entre uNGAL o uKIM-1 y cambios en sCr/FGe

	Aumento sCr o disminución FGe
Aumento uNGAL	2/5 (40%)
No aumento uNGAL	0/4 (0%)
Aumento uNGAL/uCr	1/4 (25%)
No aumento uNGAL/uCr	1/5 (20%)

	Aumento sCr o disminución FGe
Aumento uKIM-1	1/6 (17%)
No aumento uKIM-1	0/3 (0%)
Aumento uKIM-1/uCr	1/6 (17%)
No aumento uKIM-1/uCr	0/3 (0%)

Al analizar la correlación de Spearman, encontramos que el uNGAL basal tanto total (coef=-0,667, p=0.059) como normalizado por creatinina (coef=-0,683, p=0,050), se relacionó inversamente de forma significativa con el FGe. Es decir a mayor uNGAL basal peor FGe basal.

Además el uNGAL a los 6 meses tendió a asociarse a la pendiente de Crs (coef=0,544, p=0,13), no así el uNGAL normalizado por creatinina (coef=0,159, p=0,68)

Los niveles de uNGAL basales fueron más altos en mujeres (Tabla 5.20).

Tabla 5.20. Valores de uNGAL y uKIM-1 según el sexo
Valores expresados como mediana (rango intercuartil)

Variable	Mujer	Varón	P
uKIM1 (0) (pg/ml)	152.3 (435.3)	280.5 (216.0)	1,00
uKIM1 (6) (pg/ml)	57.3 (434.3)	456.0 (1147)	0,22
uNGAL (0) (ng/ml)	72.9 (32.1)	9.35 (11.6)	0,014
uNGAL (6) (ng/ml)	11.9 (196.7)	19.1 (30.9)	0,46
uKIM1 /uCr (0) (pg/mg)	2.15 (7.38)	4.11 (2.84)	1,00
uKIM1 /uCr (6) (pg/mg)	0.70 (5.12)	2.64 (3.70)	0,90
uNGAL /uCr (0) (ng/mg)	1.23 (0.91)	0.09 (0.14)	0,014
uNGAL /uCr (6) (ng/mg)	0.40 (1.68)	0.07 (0.11)	0,08

Con respecto a los cambios de dosis, solo encontramos relación significativa entre la pendiente de uKIM-1 con la disminución/suspensión del deferassirox (Tabla 5.22): la pendiente de uKIM-1 fue ascendente en aquellos pacientes en los que se bajó la dosis o se suspendió el deferassirox. Todos los pacientes estaban recibiendo deferassirox en el tiempo 0, la suspensión se produjo en un paciente durante el seguimiento y se tomó la segunda muestra urinaria a los 3 meses de la suspensión, con aumento de uNGAL y de uKIM-1, pero con disminución de la Crs.

Tabla 5.22: Valores de uNGAL o uKIM-1 según el cambio de dosis de deferassirox

Variable	Sin cambio de dosis	Con disminución de dosis o suspensión	P
N	6	3	
uKIM1 (0) pg/ml	216.6 (435.3)	280 (431)	0,79
uKIM1 (6) pg/ml	140.2 (413.3)	689 (1849)	0,30
uNGAL (0) ng/ml	44.7 (57.4)	5.70 (41.3)	0,12
uNGAL (6) ng/ml	19.3 (197.9)	11.9 (31.9)	1,00
uKIM1 /uCr (0) pg/mg	3.54 (7.38)	3.73 (4.49)	0,59
uKIM1 /uCr (6) pg/mg	0.98 (5.12)	4.01 (4.67)	0,89
uNGAL /uCr (0) ng/mg	0.42 (1.00)	0.06 (1.53)	0,30
uNGAL /uCr (6) ng/mg	0.16 (1.74)	0.10 (0.37)	0,60
Pendiente KIM1 pg/ml	-39.7 (105.7)	409 (1418)	0,039
Pendiente NGAL ng/ml	3.10 (106.7)	5.70 (61.3)	0,79

5.9. Toxicidad directa de deferasirox en células tubulares proximales cultivadas

Los pacientes en tratamiento con deferasirox tuvieron valores de uNGAL y uKIM-1 más altos que los controles, lo que sugería toxicidad tubular subclínica.

Se exploró el efecto de deferasirox sobre la supervivencia de células tubulares proximales cultivadas. El deferasirox induce muerte celular, dosis dependiente (Figuras 5.15A, 5.15B), con características de la apoptosis (presencia de células hipodiploides y núcleos picnóticos) (Figuras 5.15C, 5.15D). El aumento de células anexina V+/7-AAD+ sugiere apoptosis tardía o necrosis (Figura 5.15E)

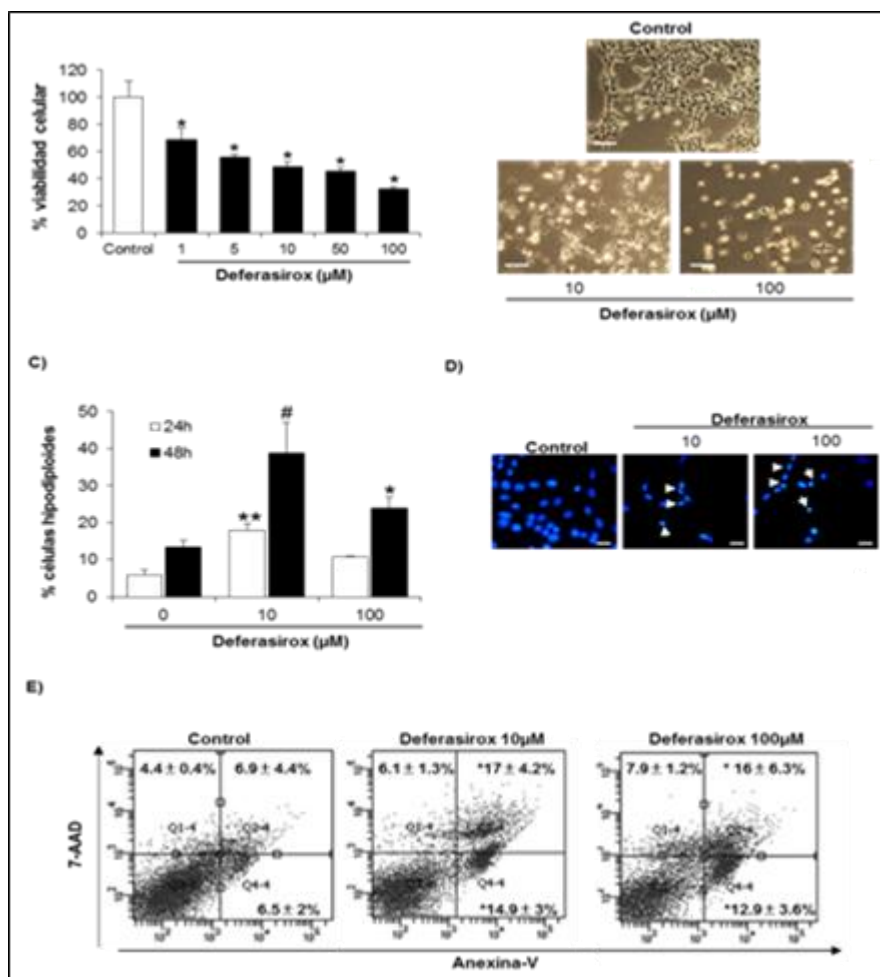


Figura 5.15. Deferasirox induce muerte de las células epiteliales tubulares proximales. A) Análisis de viabilidad celular tubular a las 24 horas por el ensayo MTT. * $p < 0.001$ vs control. B) Fotografía representativa de microscopía con contraste de fase (ampliación original x20). C) Las células hipodiploides, sugestivas de apoptosis, se midieron por citometría de flujo del contenido de ADN. Deferasirox aumentó el porcentaje de células hipodiploides. * $P < 0,0001$ frente al control 24h. * $P < 0,02$ vs control de 48h. D) Las células teñidas con DAPI expuestas a deferasirox durante 24 horas mostraron tanto células con núcleo picnótico y fragmentado sugestivo de apoptosis (flechas) como aglutinación de cromatina irregular sugestiva de necrosis (Cabeza de flechas). Microscopía por fluorescencia (x40). E) Las células fueron expuestas a deferasirox durante 24 horas, teñidas con anexina V/7-AAD y analizadas por citometría de flujo. Deferasirox incrementó tanto las células anexina V⁺/7-AAD⁻ (apoptosis temprana) como las anexina V⁺/7-AAD⁺ (apoptosis tardía/necrosis). * $p < 0.04$ vs control. Todos los paneles muestran media \pm EE de la media de tres experimentos independientes.

De hecho, mediante microscopía electrónica se observaron características de necrosis como vacuolización y ruptura de la membrana plasmática (Figura 15A). Además, también mediante microscopía electrónica, vimos que en presencia de deferasirox había evidencia de daño mitocondrial con desaparición de las crestas mitocondriales (Figura 5.16A). Por ello, estudiamos el efecto del deferasirox sobre la mitocondria y medimos el potencial de membrana mitocondrial mediante tinción con TMRM y citometría de flujo. En estos experimentos observamos que en presencia de deferasirox se pierde el potencial de membrana mitocondrial confirmando que hay daño en la mitocondria (Figura 5.16B).

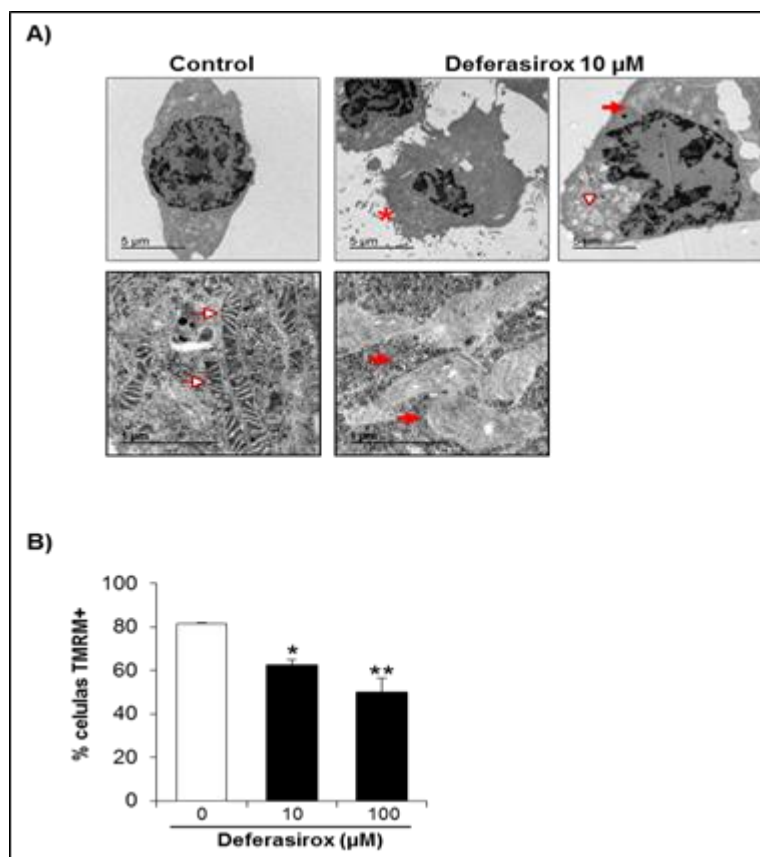


Figura 5.16. Las células tubulares expuestas a deferasirox muestran características de necrosis y daño mitocondrial. A) Microscopía electrónica de transmisión (TEM) de células expuestas a 10 µM deferasirox durante 24 horas. Se observan células con una típica morfología necrótica, caracterizada por ruptura de membrana (asterisco), vacuolización extensa (cabeza de flechas), y pérdida de las crestas mitocondriales (flechas rojas) comparadas con mitocondrias normales (flechas blancas) (panel superior x5000, panel inferior x 30000). B) Potencial de membrana mitocondrial medido en células tubulares tratadas con deferasirox durante 24 horas. Tinción con TMRM y citometría de flujo. Media \pm EE de 3 experimentos independientes. * $p < 0.03$ vs control, ** $p < 0.003$ vs control.

La toxicidad era dependiente de la depleción de hierro celular y no un efecto de deferasirox no relacionado con su mecanismo de acción. Así, la administración del complejo deferasirox-hierro no fue tóxico y el pre-tratamiento con citrato de hierro evitó la citotoxicidad por deferasirox (Figura 5.17).

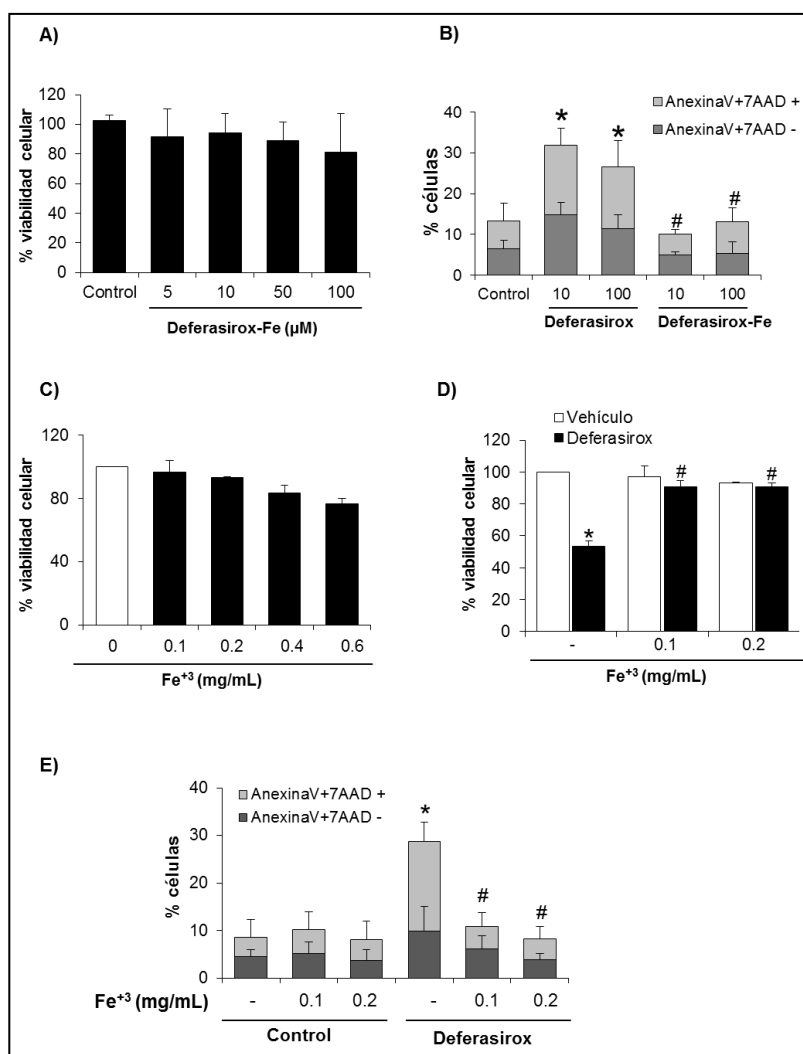


Figura 5.17. La muerte de células epiteliales tubulares proximales inducida por deferasirox se evita en presencia de hierro. A) Viabilidad de células cultivadas en presencia del complejo deferasirox-hierro. El complejo deferasirox-hierro no resultó tóxico. B) Muerte celular. Las células fueron expuestas a deferasirox o complejo deferasirox-hierro durante 24 horas, teñidas con anexina V/7-AAD y analizadas por citometría de flujo. * $p < 0,05$ vs control, # $p < 0,05$ vs deferasirox. C) Ensayo de viabilidad en células tratadas con diferentes concentraciones de hierro durante 24 horas. Para los siguientes experimentos se eligieron concentraciones no tóxicas. D) Las células tubulares se cultivaron con 0,1 o 0,2 mg/ml de hierro antes de exponerlas a 10 μM de deferasirox durante 24 horas. En presencia de hierro el deferasirox no afectaba a la viabilidad celular. * $p < 0,001$ vs control; # $p < 0,001$ vs deferasirox sólo. E) La sobrecarga de hierro previene la muerte de células tubulares inducida por deferasirox. Citometría de flujo de células teñidas con Anexina V/7-AAD. * $p < 0,001$ vs control; # $p < 0,001$ vs deferasirox solo. Todos los paneles muestran media \pm EE de la media de 3/4 experimentos independientes.

DISCUSIÓN

6. DISCUSION

La nefrotoxicidad por deferasirox es un problema de magnitud incierta, ya que la incidencia reportada es muy variable en parte porque los estudios realizados usan definiciones diversas que no se corresponden con las recomendaciones de las guías KDIGO sobre FRA y ERC. La incidencia de nefrotoxicidad puede depender además de las condiciones de uso del deferasirox en la práctica clínica habitual, tanto desde el punto de vista de las dosis utilizadas, como de las pautas de monitorización y de la población diana.

En nuestro estudio encontramos que en centros madrileños el deferasirox se prescribe, en términos generales, en una población de edad avanzada (media 62 años), con una dosis inicial baja (mediana 8,7 mg/kg/día), en pacientes con una creatinina sérica media en el rango normal y con un FGe medio también normal, 84 ml/min/1,73 m², destacando que un 19,6% de los pacientes tuvo un FGe entre 40-60 ml/min/1,73 m², en los que podría estar contraindicado según la EMA aunque que la FDA si aprueba su utilización con aclaramiento de creatinina >40 ml/min. Al estratificar a los pacientes por la causa de sobrecarga de hierro, se observaron diferencias significativas, evidenciándose una cierta prudencia a la hora de prescribir deferasirox a los pacientes con SMD y otras causas asociadas en general a mayor edad. Estos pacientes recibieron una dosis inicial menor de deferasirox a pesar de tener valores de ferritina más altos. En la literatura disponible no hacen distinción entre las dosis de deferasirox utilizadas en las diferentes patologías causantes de sobrecarga de hierro, por lo que es importante notar que los médicos tienen diferentes pautas de tratamiento de acuerdo a las patologías causantes de transfusiones.

Al analizar el cumplimiento de la monitorización del filtrado glomerular y función tubular, resulta preocupante la escasa evaluación de la función tubular, que como mucho se limita a potasio sérico, fósforo sérico, calcio sérico, y ácido úrico sérico, frecuentemente sin una evaluación basal y con poco seguimiento de parámetros urinarios.

Exploramos la incidencia de nefrotoxicidad tipo NFG aplicando diferentes definiciones, tomando en cuenta tanto Crs como FGe. En los estudios realizados definen la nefrotoxicidad como aumento de Crs $>33\%$ sobre el basal o $>LSN$. Como sospechamos, la incidencia varía mucho según la definición utilizada. La definición más sensible es la basada en el aumento de Crs $>33\%$ sobre el basal, con una incidencia del 46,4%, que llega al 60,7% si utilizamos la combinación (aumento de Crs $\geq 0,3$ mg/dl o $>33\%$ o $>ULN$). Estas cifras son más altas que las reportadas en general en la literatura, donde la incidencia de NFG en los estudios de práctica clínica fue de media un 18% aunque en los ensayos clínicos aleatorizados la incidencia llegó al 22% (117). Tanto en ensayos clínicos aleatorizados como en estudios de práctica clínica, la incidencia también fue mayor cuando se definió como un aumento Crs $\geq 33\%$ del basal con un 36% y 28,5% respectivamente (117). Por lo tanto, es importante definir que variable debemos usar. Nosotros proponemos utilizar los criterios de Crs de la definición KDIGO para el FRA, aunque dada la naturaleza del seguimiento de estos pacientes, el patrón temporal puede no ajustarse a la definición de FRA.

La incidencia de nefrotoxicidad en nuestro estudio no está influida por la edad a diferencia de los estudios publicados (117). Esto puede deberse a la actitud prudente de los médicos tratantes que usaron dosis iniciales menores en pacientes de más edad.

Con respecto a la presencia de tubulopatía, encontramos serios problemas para definir su incidencia, ya que no se monitorizan de forma regular los parámetros bioquímicos que permiten sospecharla, y cuando se detectan anormalidades, no se suele proceder a estudiar la función tubular, lo que permitiría adscribir los cambios a nefrotoxicidad tubular.

En la literatura revisada encontramos incidencias de síndrome de Fanconi del 11,5%, de aumento de β_2 microglobulina urinaria del 68% y de proteinuria patológica del 3,3% (117). En nuestro estudio, y considerando evidencia de tubulopatía la presencia de niveles séricos disminuidos de potasio, ácido úrico, fósforo y calcio, la incidencia es de 47,5% al combinar las cuatro definiciones, siendo la presencia de hipofosfatemia la definición con más alta incidencia

(30%). La proteinuria está presente en el 29% pero no tuvo un seguimiento adecuado. Otros parámetros como la hipomagnesemia, la acidosis metabólica y la glucosuria tienen incidencia baja pero también fueron pobremente medidos. No obstante, la incidencia de tubulopatía puede diferir de nuestra estimación. Podría ser menor, ya que podrían existir otras causas para los trastornos electrolíticos, o mayor, ya que solo estimamos como posible tubulopatía los valores séricos patológicos de electrolitos: podría haber grados más leves o compensados de tubulopatía.

La mediana del tiempo de seguimiento en nuestro estudio es de 34,5 semanas, algo más de medio año. El valor máximo de nuestra serie, 334 semanas, es decir casi 7 años, es de los más largos reportados. En general el seguimiento máximo reportado en la literatura fue de 5 años (56;67). Nuestro paciente, presentó NFG definido por ULN, desarrolló hipouricemia e hipocalcemia. Su dosis inicial fue de 34,5 mg/kg/día y la dosis final 25,9 mg/kg/día, con reversibilidad del NFG en 14 semanas y de los signos indirectos de tubulopatía en 5 semanas.

Entre los factores asociados a nefrotoxicidad, los pacientes más jóvenes tienen con menor frecuencia NFG definido por $\text{FGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Esto puede explicar la observación de que los pacientes que recibieron menos dosis tuvieran más nefrotoxicidad definida como $\text{FGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ o como hipopotasemia, ya que la dosis que recibieron los pacientes de mayor edad fueron menores. Sin embargo, estudiando todos los posibles factores de riesgo de nefrotoxicidad (edad, sexo, presencia de diabetes mellitus, disminución de ferritina sérica, el peso, la dosis del fármaco y las causas de sobrecarga de hierro), aplicando un análisis multivariable, concluimos que el principal factor de riesgo para NFG (definido por aumentos de Crs y/o por una disminución del FGe) es la disminución de la ferritina sérica, coincidiendo con el estudio de Gattermann et al (92).

En el caso del $\text{FGe} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, los resultados son predecibles, encontrando como factores de riesgo de NFG tener peores cifras basales de Crs y de FGe. También la diabetes mellitus (DM) fue un factor de riesgo. No hay datos previos que digan que la DM es un

factor de riesgo de nefrotoxicidad por deferasirox pero si hay sospechas que la DM podría ser más complicada con el uso de deferasirox (118).

Con respecto a la presencia de signos indirectos de tubulopatía, llama la atención que para hipopotasemia e hipocalcemia hay más riesgo en personas ancianas (> 65 años), pero para hipouricemia hay más riesgo en paciente jóvenes. Las mujeres están en más riesgo de presentar hipocalcemia e hipouricemia. Nuevamente encontramos el factor de riesgo, disminución de ferritina, asociado a varios parámetros de toxicidad tubular.

Otro punto que analizamos fue la reversibilidad de la nefrotoxicidad. En un alto porcentaje de pacientes (73,5%) no se recuperó la Crs basal. Esto fue más notorio en el grupo que tuvo que suspender el deferasirox, sugiriendo la presencia de ERC relacionada con el fármaco. Con respecto a la reversibilidad de la tubulopatía, encontramos que un 32% persisten con algún signo indirecto de tubulopatía. En los pacientes con signos reversibles de tubulopatía, el periodo de recuperación (7 semanas), algo más largo que el previamente descrito para el síndrome de Fanconi (3 semanas) (37;41-48;117).

En un pequeño grupo de pacientes pudimos analizar de forma prospectiva los biomarcadores urinarios de lesión tubular uNGAL y uKIM1. Comprobamos que los pacientes en tratamiento con deferasirox tenían valores de uNGAL ($38,83 \pm 38,41$ ng/ml vs $1,9 \pm 2,6$ ng/ml) y uKIM-1 ($254,18 \pm 243,83$ pg/ml vs $50 \pm 80,9$ pg/ml) más altos que controles sanos. Esto sugiere la presencia de nefrotoxicidad subclínica, ya que en estos pacientes la creatinina media basal fue normal, aunque el FGe estaba ligeramente disminuido. No obstante, al no disponer de valores previos al inicio de deferasirox, no podemos descartar que la elevación de estos marcadores no esté relacionada con el deferasirox. En ese sentido, aunque uNGAL y uKIM-1 se describieron como marcadores de FRA, también se han encontrado elevados en paciente con ERC (7;8;10). Solo un estudio midió los niveles de NGAL plasmático en pacientes con talasemia, encontrando también cifras mayores en los tratados con deferasirox (119). No obstante, la elevación de NGAL circulante no es específica de lesión renal. No hay estudios

previos sobre KIM-1 en pacientes tratados con deferasirox. Además hemos generado datos preliminares sobre el comportamiento de estos marcadores a lo largo del tiempo de exposición a deferasirox. En general no hubo grandes cambios a lo largo del tiempo. Sin embargo si se observaron cambios en pacientes concretos. Así en los pacientes en los que aumentó uNGAL/uCr eran más jóvenes, con mayoría de varones, tomaban dosis más altas de deferasirox y tenían un mejor FGe. Una posible interpretación es que en pacientes más jóvenes uNGAL puede ser un marcador de nefrotoxicidad persistente y ello sería debido a que reciben más dosis de deferasirox o, alternativamente, a que al estar la función renal basal mejor conservada, parten de valores más bajos de uNGAL, que contrasta con un estudio que encontró cifras basales de NGAL plasmáticos más altas en pacientes talasémicos previo a la toma de deferasirox vs los controles sanos (43.1 ± 25.7 vs. 17.3 ± 3.5 $\mu\text{g/L}$). (119)

Consistentemente, y coincidiendo con nuestros hallazgos, en ensayos clínicos la nefrotoxicidad por deferasirox se desarrolló en pacientes con mayor reducción de la carga de hierro (117;120). La asociación entre disminución de la ferritina y nefrotoxicidad sugería que la falta de hierro en las células renales podría contribuir a la nefrotoxicidad. Evaluamos esta hipótesis a través de los cultivos celulares, en un modelo descrito por investigadores de la Universidad de Salamanca (88). En este modelo, sobre células tubulares proximales murinas MCT, el deferasirox induce muerte celular apoptótica y activación de caspasa-3 (88). Hemos confirmado que el deferasirox es directamente tóxico para las células del túbulo proximal. Sin embargo, la muerte inducida por deferasirox tiene características tanto de apoptosis como de necrosis y hay una lesión mitocondrial evidente. Además nuestros datos apuntan a la depleción de hierro como el principal mecanismo implicado. Así, el deferasirox unido a hierro no fue tóxico y el aporte exógeno de hierro evitó la muerte celular por deferasirox. Aunque la lesión renal no está reconocida entre las consecuencias de la falta de hierro en el ser humano, hay una plausibilidad biológica para esta observación. Así, el hierro intracelular es necesario para la fosforilación oxidativa mitocondrial y la producción de ATP (91), que podrían reducirse a niveles

críticamente bajos después de la terapia con deferasirox en las células que no están sobrecargados de hierro inicialmente.

Respecto a este punto, la presencia de sobrecarga de hierro a nivel renal es diferente de acuerdo a las patologías, en las anemias hemolíticas intravasculares, poniendo a la anemia de células falciformes como modelo, la hemólisis intravascular produce hemoglobinuria que contribuyen a que el hierro se almacene en el túbulo renal proximal. En la talasemia mayor es infrecuente ver depósito de hierro en el riñón debido a que se caracteriza más por una eritropoyesis ineficaz que por hemólisis. En el SMD no existe sobrecarga de hierro a nivel renal (121). La cantidad de hierro depositado basalmente en los túbulos renales podría condicionar la sensibilidad renal al deferasirox.

En la actualidad la determinación de la concentración hepática de hierro por RM (método indirecto) ha sustituido a la medida de hierro por biopsia hepática. Gracias a las imágenes de la RM se puede detectar y cuantificar el depósito renal de hierro y determinar si aumenta o disminuye durante el seguimiento de estos pacientes, sin embargo no hay estudios validados que relacionen el valor obtenido mediante RM con la cantidad de hierro obtenido en la biopsia o explante renal (121).

Como debilidades a nuestro trabajo podemos mencionar que se trata de una población pequeña, pero esto es debido a que el deferasirox es un fármaco huérfano reservado para enfermedades poco frecuentes. Con respecto a la aplicación de las guías KDIGO para la definición de FRA, no fue posible debido a que las recomendaciones del fabricante aconsejan un seguimiento inicial que no es compatible con la definición KDIGO. Otra debilidad es asumir que los cambios bioquímicos compatibles con toxicidad tubular eran efectivamente debidos a esta y no a otras causas o fármacos. Sin embargo, dada la poca disponibilidad de datos, consideramos que esta aproximación es la única que puede dar una idea de la magnitud potencial del problema.

Un punto importante también a mencionar son las probables consecuencias a largo plazo de la tubulopatía a nivel extra-renal. Un reporte demostró el incremento de la densidad mineral ósea con la suspensión o reducción del deferasirox, sugiriendo una relación causal. En dicho reporte el paciente estaba asintomático, pero se evidenció tomográficamente fracturas antiguas en pubis y en costillas, acompañando la hipofosfatemia y las pérdidas fosfatúricas (48). Esto nos debe inclinar a monitorizar la densidad mineral ósea en los pacientes que reciben o recibieron deferasirox, así como la toxicidad tubular en forma de fosfaturia inapropiada y la posible deficiencia de vitamina D y su activación renal.

Los resultados de esta tesis pueden tener consecuencias prácticas a corto-medio plazo. En la práctica clínica actual, una estrecha monitorización de los depósitos de hierro podría disminuir el riesgo de toxicidad al disminuir o suspender el fármaco una vez que disminuyen los depósitos de hierro. El desarrollo de métodos de monitorización específica de los depósitos de hierro del riñón podría ayudar a limitar aún más la nefrotoxicidad. Como alternativa, la monitorización del filtrado glomerular y de la función tubular puede permitir reducir la dosis o interrumpir el tratamiento ante la primera evidencia de lesión renal. En este sentido, nuevos marcadores, como el NGAL urinario, podrían indicar de forma más precoz la existencia de sufrimiento renal y deberían estudiarse de forma prospectiva en pacientes que inicien deferasirox de novo (Figura 5.18).

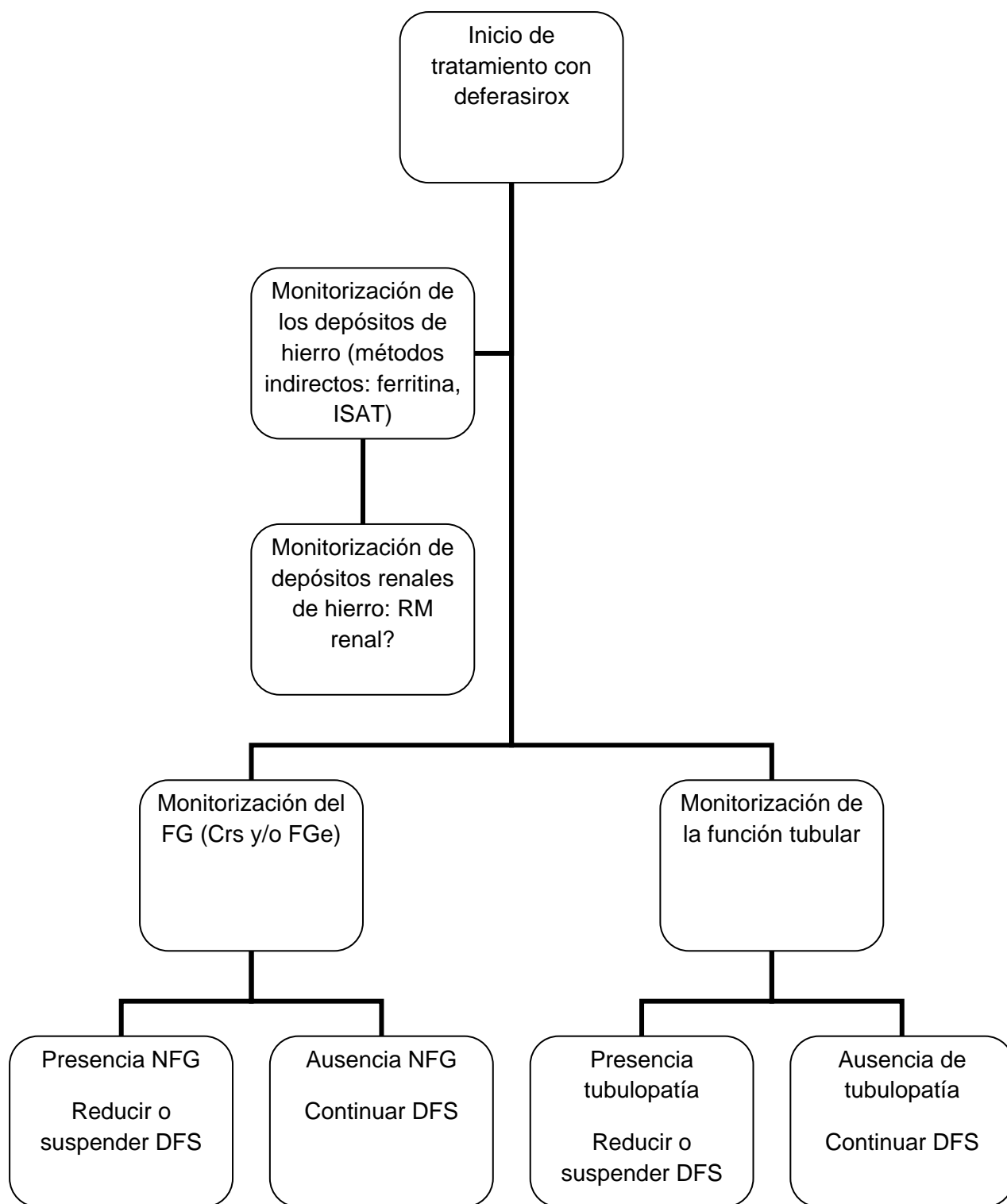


Figura 5. 18: Propuesta para el abordaje de la nefrotoxicidad en pacientes con sobrecarga de hierro. Sugerimos que deberían estudiarse métodos para monitorizar los depósitos renales de hierro, como podría ser la RM renal.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- En la práctica clínica habitual, deferasirox se prescribe frecuentemente en pacientes de edad avanzada, a dosis bajas.
- La nefrotoxicidad en términos de disminución de FG es relativamente frecuente con una incidencia cercana al 50%. Considerando el porcentaje de pacientes que no volvieron a su Crs basal, podría considerarse una causa de ERC aunque de grado leve, pero se necesitan estudios a largo plazo.
- En general, no se hace un seguimiento de signos de tubulopatía proximal, por lo tanto la incidencia e impacto de esta forma de nefrotoxicidad podría estar infraestimada.
- NGAL urinario puede ser considerado un prometedor marcador de daño renal incipiente en pacientes en tratamiento con deferasirox.
- La nefrotoxicidad de deferasirox parece una consecuencia directa de la depleción intracelular de hierro en células renales. Así, evitar la depleción de hierro limitó la muerte celular inducida por deferasirox y el descenso de ferritina fue el parámetro bioquímico que mejor se relacionó con evidencia de nefrotoxicidad clínica.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

1. Gorostidi M, Santamaria R, Alcazar R, Fernandez-Fresnedo G, Galceran JM, Goicoechea M, Oliveras A, Portoles J, Rubio E, Segura J, et al. Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2014 May 21;34(3):302-16.
2. Otero A, de FA, Gayoso P, Garcia F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia*. 2010;30(1):78-86.
3. Perazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity. *Clin.J.Am.Soc.Nephrol*. 2009 Jul;4(7):1275-83.
4. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, Grams ME. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern.Med*. 2016 Feb;176(2):238-46.
5. Nigam SK, Wu W, Bush KT, Hoenig MP, Blantz RC, Bhatnagar V. Handling of Drugs, Metabolites, and Uremic Toxins by Kidney Proximal Tubule Drug Transporters. *Clin.J.Am.Soc.Nephrol*. 2015 Nov 6;10(11):2039-49.
6. Schley G, Koberle C, Manuilova E, Rutz S, Forster C, Weyand M, Formentini I, Kientsch-Engel R, Eckardt KU, Willam C. Comparison of Plasma and Urine Biomarker Performance in Acute Kidney Injury. *PLoS.One*. 2015;10(12):e0145042.
7. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *Am.J.Kidney Dis*. 2008 Sep;52(3):595-605.
8. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease. *Scand.J.Clin.Lab Invest Suppl* 2008;241:89-94.
9. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int*. 2002 Jul;62(1):237-44.
10. Sabbiseti VS, Waikar SS, Antoine DJ, Smiles A, Wang C, Ravisankar A, Ito K, Sharma S, Ramadesikan S, Lee M, et al. Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes. *J.Am.Soc.Nephrol*. 2014 Oct;25(10):2177-86.
11. Nick H, Wong A, Acklin P, Faller B, Jin Y, Lattmann R, Sergejew T, Haupe S, Thomas H, Schnebli HP. ICL670A: preclinical profile. *Adv.Exp.Med.Biol*. 2002;509:185-203.
12. Taher A, El-Beshlawy A, Elalfy MS, Al ZK, Daar S, Habr D, Kriemler-Krahn U, Hmissi A, Al JA. Efficacy and safety of deferasirox, an oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with beta-thalassaemia: the ESCALATOR study. *Eur.J.Haematol*. 2009 Jun;82(6):458-65.
13. Kwiatkowski JL. Real-world use of iron chelators. *Hematology.Am.Soc.Hematol.Educ.Program*. 2011;2011:451-8.
14. FDA. Paquete de aprobación de medicamentos (online), http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021882_s000_ExjadeTOC.cfm (2006).
15. EMA. Informes públicos europeos de evaluación. Resumen para el público (online), http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000670/WC500033927.pdf (2013).
16. Riva A. Deferasirox's toxicity. *Lancet* 2013 Jul 13;382(9887):127-8.
17. EMA. EMA/COMP/50/02 Rev.2 (online), http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005470.pdf (2014).

18. EMA. Informes públicos europeos de evaluación. Información del producto (online), http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000670/WC500033925.pdf (2014).
19. Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, Swerdlow P, Eckman J, Lane P, Files B, Hassell K, Kelly P, Wilson F, et al. A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br.J.Haematol.* 2007 Feb;136(3):501-8.
20. FDA. Información de prescripción (online), http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021882s019lbl.pdf (2013).
21. Greenberg PL, Koller CA, Cabantchik ZI, Warsi G, Glynos T, Paley C, Schiffer C. Prospective assessment of effects on iron-overload parameters of deferasirox therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk.Res.* 2010 Dec;34(12):1560-5.
22. Porter J, Galanello R, Saglio G, Neufeld EJ, Vichinsky E, Cappellini MD, Olivieri N, Piga A, Cunningham MJ, Soulieres D, et al. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. *Eur.J.Haematol.* 2008 Feb;80(2):168-76.
23. Chirnomas D, Smith AL, Braunstein J, Finkelstein Y, Pereira L, Bergmann AK, Grant FD, Paley C, Shannon M, Neufeld EJ. Deferasirox pharmacokinetics in patients with adequate versus inadequate response. *Blood* 2009 Nov 5;114(19):4009-13.
24. Taher A, Cappellini MD, Vichinsky E, Galanello R, Piga A, Lawniczek T, Clark J, Habr D, Porter JB. Efficacy and safety of deferasirox doses of >30 mg/kg per d in patients with transfusion-dependent anaemia and iron overload. *Br.J.Haematol.* 2009 Dec;147(5):752-9.
25. Meerpohl JJ, Antes G, Rucker G, Fleeman N, Motschall E, Niemeyer CM, Bassler D. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2012;2:CD007476.
26. FDA. Advertencia importante del medicamento (online), <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM200858.pdf> (2010).
27. Kontoghiorghe GJ. Turning a blind eye to deferasirox's toxicity? *Lancet* 2013 Apr 6;381(9873):1183-4.
28. Anapol Schwartz, LLC. Reportes de la FDA (online), <http://www.fda-reports.com/exjade/reaction/death/page1.html> (2012).
29. ehealthMe. Revisión: ¿Puede Exjade causar aumento de creatinina sérica?, <http://www.ehealthme.com/ds/exjade/blood+creatinine+increased> (2014).
30. FDA. Nueva entidad molecular (NME) - hallazgos iniciales sobre seguridad (online), <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm118813.htm> (2007).
31. Hirschberg R, Bennett W, Scheinman J, Coppo R, Ponticelli C. Acute kidney injury due to deferoxamine in a renal transplant patient. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2008 Aug;23(8):2704-5.
32. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, Aydinok Y, Kattamis A, Kilinc Y, Porter J, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2006 May 1;107(9):3455-62.
33. Piga A, Galanello R, Forni GL, Cappellini MD, Origa R, Zappu A, Donato G, Bordone E, Lavagetto A, Zanaboni L, et al. Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica* 2006 Jul;91(7):873-80.
34. Galanello R, Piga A, Forni GL, Bertrand Y, Foschini ML, Bordone E, Leoni G, Lavagetto A, Zappu A, Longo F, et al. Phase II clinical evaluation of deferasirox, a once-daily oral

- chelating agent, in pediatric patients with beta-thalassemia major. *Haematologica* 2006 Oct;91(10):1343-51.
35. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985 Nov;28(5):830-8.
36. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements* 2012 Mar 1;2(1):1-138.
37. Rafat C, Fakhouri F, Ribeil JA, Delarue R, Le QM. Fanconi syndrome due to deferasirox. *Am.J.Kidney Dis.* 2009 Nov;54(5):931-4.
38. Yew CT, Talaulikar GS, Falk MC, Clayton P, D'Rozario J, Brown M. Acute interstitial nephritis secondary to deferasirox causing acute renal injury needing short-term dialysis. *Nephrology.(Carlton.)* 2010 Apr;15(3):377.
39. Brosnahan G, Gokden N, Swaminathan S. Acute interstitial nephritis due to deferasirox: a case report. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2008 Oct;23(10):3356-8.
40. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2013 Jan 1;3(1):1-150.
41. Chueh HW, Sung KW, Lee SH, Yoo KH, Koo HH, Kim JY, Cho EJ. Iron chelation treatment with deferasirox prior to high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation may reduce the risk of hepatic veno-occlusive disease in children with high-risk solid tumors. *Pediatr.Blood Cancer* 2012 Mar;58(3):441-7.
42. Dubourg L, Laurain C, Ranchin B, Pondarre C, Hadj-Aissa A, Sigaud-Roussel D, Cochat P. Deferasirox-induced renal impairment in children: an increasing concern for pediatricians. *Pediatr.Nephrol.* 2012 Nov;27(11):2115-22.
43. Even-Or E, Becker-Cohen R, Miskin H. Deferasirox treatment may be associated with reversible renal Fanconi syndrome. *Am.J.Hematol.* 2010 Feb;85(2):132-4.
44. Grange S, Bertrand DM, Guerrot D, Eas F, Godin M. Acute renal failure and Fanconi syndrome due to deferasirox. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2010 Jul;25(7):2376-8.
45. Rheault MN, Bechtel H, Neglia JP, Kashtan CE. Reversible Fanconi syndrome in a pediatric patient on deferasirox. *Pediatr.Blood Cancer* 2011 Apr;56(4):674-6.
46. Wei HY, Yang CP, Cheng CH, Lo FS. Fanconi syndrome in a patient with beta-thalassemia major after using deferasirox for 27 months. *Transfusion* 2011 May;51(5):949-54.
47. Yacobovich J, Stark P, Barzilai-Birenbaum S, Krause I, Pazgal I, Yaniv I, Tamary H. Acquired proximal renal tubular dysfunction in beta-thalassemia patients treated with deferasirox. *J.Pediatr.Hematol.Oncol.* 2010 Oct;32(7):564-7.
48. Milat F, Wong P, Fuller PJ, Johnstone L, Kerr PG, Doery JC, Strauss BJ, Bowden DK. A case of hypophosphatemic osteomalacia secondary to deferasirox therapy. *J.Bone Miner.Res.* 2012 Jan;27(1):219-22.
49. Papadopoulos N, Vasiliki A, Aloizos G, Tapinis P, Kikilas A. Hyperchloremic metabolic acidosis due to deferasirox in a patient with beta thalassemia major. *Ann.Pharmacother.* 2010 Jan;44(1):219-21.
50. Baum M. Renal Fanconi syndrome secondary to deferasirox: where there is smoke there is fire. *J.Pediatr.Hematol.Oncol.* 2010 Oct;32(7):525-6.
51. Yusuf B, McPhedran P, Brewster UC. Hypocalcemia in a dialysis patient treated with deferasirox for iron overload. *Am.J.Kidney Dis.* 2008 Sep;52(3):587-90.
52. EMA. Discusión científica (online), http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000670/WC500033929.pdf (2006).
53. Vichinsky E, Torres M, Minniti CP, Barrette S, Habr D, Zhang Y, Files B. Efficacy and safety of deferasirox compared with deferoxamine in sickle cell disease: Two-year

- results including pharmacokinetics and concomitant hydroxyurea. *Am.J.Hematol.* 2013 Aug 14.
54. EMA. Reporte de evaluación (online), http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000670/WC500146154.pdf (2013).
55. Cancado R, Olivato MC, Bruniera P, Szarf G, de Moraes BR, Rezende MM, Chiatton C. Two-year analysis of efficacy and safety of deferasirox treatment for transfusional iron overload in sickle cell anemia patients. *Acta Haematol.* 2012;128(2):113-8.
56. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Canatan D, Capra M, Cohen A, Drelichman G, Economou M, Fattoum S, Kattamis A, et al. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. *Blood* 2011 Jul 28;118(4):884-93.
57. Gattermann N, Finelli C, Porta MD, Fenaux P, Ganzer A, Guerci-Bresler A, Schmid M, Taylor K, Vassilief D, Habr D, et al. Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study. *Leuk.Res.* 2010 Sep;34(9):1143-50.
58. Kennedy GA, Morris KL, Subramonpillai E, Curley C, Butler J, Durrant S. A prospective phase II randomized study of deferasirox to prevent iatrogenic iron overload in patients undertaking induction/consolidation chemotherapy for acute myeloid leukaemia. *Br.J.Haematol.* 2013 Jun;161(6):794-801.
59. Lee JW, Yoon SS, Shen ZX, Ganzer A, Hsu HC, Habr D, Domokos G, Roubert B, Porter JB. Iron chelation therapy with deferasirox in patients with aplastic anemia: a subgroup analysis of 116 patients from the EPIC trial. *Blood* 2010 Oct 7;116(14):2448-54.
60. List AF, Baer MR, Steensma DP, Raza A, Esposito J, Martinez-Lopez N, Paley C, Feigert J, Besa E. Deferasirox reduces serum ferritin and labile plasma iron in RBC transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome. *J.Clin.Oncol.* 2012 Jun 10;30(17):2134-9.
61. Metzgeroth G, Dinter D, Schultheis B, Dorn-Beineke A, Lutz K, Leismann O, Hehlmann R, Hastka J. Deferasirox in MDS patients with transfusion-caused iron overload--a phase-II study. *Ann.Hematol.* 2009 Apr;88(4):301-10.
62. Miyazawa K, Ohyashiki K, Urabe A, Hata T, Nakao S, Ozawa K, Ishikawa T, Kato J, Tatsumi Y, Mori H, et al. A safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of deferasirox (Exjade, ICL670) in patients with transfusion-dependent anemias and iron-overload: a Phase I study in Japan. *Int.J.Hematol.* 2008 Jul;88(1):73-81.
63. Nolte F, Hochsmann B, Giagounidis A, Lubbert M, Platzbecker U, Haase D, Luck A, Gattermann N, Taupitz M, Baier M, et al. Results from a 1-year, open-label, single arm, multi-center trial evaluating the efficacy and safety of oral Deferasirox in patients diagnosed with low and int-1 risk myelodysplastic syndrome (MDS) and transfusion-dependent iron overload. *Ann.Hematol.* 2013 Jan;92(2):191-8.
64. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, Chan LL, El-Beshlawy A, Aydinok Y, Ibrahim H, Li CK, Viprakasit V, Elalfy MS, et al. Deferasirox for up to 3 years leads to continued improvement of myocardial T2* in patients with beta-thalassemia major. *Haematologica* 2012 Jun;97(6):842-8.
65. Phatak P, Brissot P, Wurster M, Adams PC, Bonkovsky HL, Gross J, Malfertheiner P, McLaren GD, Niederau C, Piperno A, et al. A phase 1/2, dose-escalation trial of deferasirox for the treatment of iron overload in HFE-related hereditary hemochromatosis. *Hepatology* 2010 Nov;52(5):1671-779.
66. Taher AT, Porter J, Viprakasit V, Kattamis A, Chuncharunee S, Sutcharitchan P, Siritanaratkul N, Galanello R, Karakas Z, Lawniczek T, et al. Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a

- prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood* 2012 Aug 2;120(5):970-7.
67. Vichinsky E, Bernaudin F, Forni GL, Gardner R, Hassell K, Heeney MM, Inusa B, Kutlar A, Lane P, Mathias L, et al. Long-term safety and efficacy of deferasirox (Exjade) for up to 5 years in transfusional iron-overloaded patients with sickle cell disease. *Br.J.Haematol.* 2011 Aug;154(3):387-97.
68. Voskaridou E, Plata E, Douskou M, Sioni A, Mpoutou E, Christoulas D, Dimopoulou M, Terpos E. Deferasirox effectively decreases iron burden in patients with double heterozygous HbS/beta-thalassemia. *Ann.Hematol.* 2011 Jan;90(1):11-5.
69. Wood JC, Kang BP, Thompson A, Giardina P, Harmatz P, Glynos T, Paley C, Coates TD. The effect of deferasirox on cardiac iron in thalassemia major: impact of total body iron stores. *Blood* 2010 Jul 29;116(4):537-43.
70. Al-Khabori M, Bhandari S, Al-Huneini M, Al-Farsi K, Panjwani V, Daar S. Side effects of Deferasirox Iron Chelation in Patients with Beta Thalassemia Major or Intermedia. *Oman.Med.J.* 2013 Mar;28(2):121-4.
71. Economou M, Printza N, Teli A, Tzimouli V, Tsatra I, Papachristou F, Athanassiou-Metaxa M. Renal dysfunction in patients with beta-thalassemia major receiving iron chelation therapy either with deferoxamine and deferiprone or with deferasirox. *Acta Haematol.* 2010;123(3):148-52.
72. Efthimia V, Neokleous N, Agapidou A, Economou M, Vetsiou E, Teli A, Perifanis V. Nephrolithiasis in beta thalassemia major patients treated with deferasirox: an advent or an adverse event? A single Greek center experience. *Ann.Hematol.* 2013 Jan;92(2):263-5.
73. Tunc B, Tavil B, Karakurt N, Yarali N, Azik FM, Kara A, Culha V, Ozkasap S. Deferasirox therapy in children with Fanconi aplastic anemia. *J.Pediatr.Hematol.Oncol.* 2012 May;34(4):247-51.
74. Unal S, Hazirolan T, Eldem G, Gumruk F. The effects of deferasirox on renal, cardiac and hepatic iron load in patients with beta-thalassemia major: preliminary results. *Pediatr.Hematol.Oncol.* 2011 Apr;28(3):217-21.
75. Cermak J, Jonasova A, Vondrakova J, Cervinek L, Belohlavkova P, Neuwirtova R. A comparative study of deferasirox and deferiprone in the treatment of iron overload in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk.Res.* 2013 Aug 9.
76. Ktena YP, Athanasiadou A, Lambrou G, Adamaki M, Moschovi M. Iron chelation with deferasirox for the treatment of secondary hemosiderosis in pediatric oncology patients: a single-center experience. *J.Pediatr.Hematol.Oncol.* 2013 Aug;35(6):447-50.
77. Karimi M, Azarkeivan A, Zareifar S, Cohan N, Bordbar MR, Haghpanah S. Iranian experience of deferasirox (Exjade((R))) in transfusion-dependent patients with iron overload: what is the most effective dose based on serum ferritin levels? *Hematology.* 2012 Nov;17(6):367-71.
78. Aydinok Y, Unal S, Oymak Y, Vergin C, Turker ZD, Yildiz D, Yesilipek A. Observational study comparing long-term safety and efficacy of Deferasirox with Desferrioxamine therapy in chelation-naïve children with transfusional iron overload. *Eur.J.Haematol.* 2012 May;88(5):431-8.
79. Panigrahi I, Vaidya PC, Bansal D, Marwaha RK. Efficacy of deferasirox in North Indian beta-thalassemia major patients: a preliminary report. *J.Pediatr.Hematol.Oncol.* 2012 Jan;34(1):51-3.
80. Gattermann N, Jarisch A, Schlag R, Blumenstengel K, Goebeler M, Groschek M, Losem C, Procaccianti M, Junkes A, Leismann O, et al. Deferasirox treatment of iron-overloaded chelation-naïve and prechelated patients with myelodysplastic syndromes in medical practice: results from the observational studies eXtend and eXjange. *Eur.J.Haematol.* 2012 Mar;88(3):260-8.

81. Eshghi P, Farahmandinia Z, Molavi M, Naderi M, Jafroodi M, Hoorfar H, Davari K, Azarkeivan A, Keikhaie B, Ansari S, et al. Efficacy and safety of Iranian made Deferasirox (Osveral(R)) in Iranian major thalassemic patients with transfusional iron overload: A one year prospective multicentric open-label non-comparative study. *Daru*. 2011;19(3):240-8.
82. Chang HH, Lu MY, Liao YM, Lin PC, Yang YL, Lin DT, Chiou SS, Jou ST, Lin KH, Chang TT. Improved efficacy and tolerability of oral deferasirox by twice-daily dosing for patients with transfusion-dependent beta-thalassemia. *Pediatr.Blood Cancer* 2011 Mar;56(3):420-4.
83. Pennell DJ, Porter JB, Piga A, Lai Y, El-Beshlawy A, Belhoul KM, Elalfy M, Yesilipek A, Kilinc Y, Lawniczek T, et al. A 1-year randomized controlled trial of deferasirox versus deferoxamine for myocardial iron removal in beta-thalassemia major (CORDELIA). *Blood* 2014 Jan 2.
84. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Sanchez-Nino MD, Izquierdo MC, Poveda J, Sainz-Prestel V, Ortiz-Martin N, Parra-Rodriguez A, Selgas R, et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Res.Treat.* 2011;2011:354908.
85. Ortiz A, Justo P, Sanz A, Melero R, Caramelo C, Guerrero MF, Strutz F, Muller G, Barat A, Egido J. Tubular cell apoptosis and cidofovir-induced acute renal failure. *Antivir.Ther.* 2005;10(1):185-90.
86. Hider RC. Charge states of deferasirox-ferric iron complexes. *Am.J.Kidney Dis.* 2010 Mar;55(3):614-5.
87. Huang XP, Thiessen JJ, Spino M, Templeton DM. Transport of iron chelators and chelates across MDCK cell monolayers: implications for iron excretion during chelation therapy. *Int.J.Hematol.* 2010 Apr;91(3):401-12.
88. Sanchez-Gonzalez PD, Lopez-Hernandez FJ, Morales AI, Macias-Nunez JF, Lopez-Novoa JM. Effects of deferasirox on renal function and renal epithelial cell death. *Toxicol.Lett.* 2011 Jun 10;203(2):154-61.
89. Goldstein DJ, Zuech N, Sehgal V, Weinberg AD, Drusin R, Cohen D. Cyclosporine-associated end-stage nephropathy after cardiac transplantation: incidence and progression. *Transplantation* 1997 Mar 15;63(5):664-8.
90. Klein IH, Abrahams A, van ET, Hene RJ, Koomans HA, Ligtenberg G. Different effects of tacrolimus and cyclosporine on renal hemodynamics and blood pressure in healthy subjects. *Transplantation* 2002 Mar 15;73(5):732-6.
91. Oexle H, Gnaiger E, Weiss G. Iron-dependent changes in cellular energy metabolism: influence on citric acid cycle and oxidative phosphorylation. *Biochim.Biophys.Acta* 1999 Nov 10;1413(3):99-107.
92. Gattermann N ZNAE. Impact on Iron removal of dose reduction for non progressive serum creatinine increases during treatment with the once-daily, oral iron chelator Deferasirox (Exjade, ICL670). *Blood* 2006 Dec 1;108(12):3824-33.
93. Baliga R, Zhang Z, Baliga M, Ueda N, Shah SV. In vitro and in vivo evidence suggesting a role for iron in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Kidney Int.* 1998 Feb;53(2):394-401.
94. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ, Cantley AM, Yang WS, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012 May 25;149(5):1060-72.
95. Cianciulli P, Sorrentino F, Forte L, Palombi M, Papa G, Meloni C, Taccone GM, Casciani CU. Acute renal failure occurring during intravenous desferrioxamine therapy: recovery after haemodialysis. *Haematologica* 1992 Nov;77(6):514-5.
96. FDA. Seguridad (online), <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm285260.htm> (2012).
97. FDA. Seguridad (online), <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm229282.htm> (2010).

98. Walker PD, Shah SV. Evidence suggesting a role for hydroxyl radical in gentamicin-induced acute renal failure in rats. *J.Clin.Invest* 1988 Feb;81(2):334-41.
99. Koren G, Kochavi-Atiya Y, Bentur Y, Olivieri NF. The effects of subcutaneous deferoxamine administration on renal function in thalassemia major. *Int.J.Hematol.* 1991 Oct;54(5):371-5.
100. Clajus C, Becker JU, Stichtenoth DO, Wortmann J, Schwarz A, Kielstein JT. Acute kidney injury due to deferoxamine in a renal transplant patient. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2008 Mar;23(3):1061-4.
101. Yoon YS, Byun HO, Cho H, Kim BK, Yoon G. Complex II defect via down-regulation of iron-sulfur subunit induces mitochondrial dysfunction and cell cycle delay in iron chelation-induced senescence-associated growth arrest. *J.Biol.Chem.* 2003 Dec 19;278(51):51577-86.
102. Justo P, Lorz C, Sanz A, Egido J, Ortiz A. Intracellular mechanisms of cyclosporin A-induced tubular cell apoptosis. *J.Am.Soc.Nephrol.* 2003 Dec;14(12):3072-80.
103. Molitoris BA, Dagher PC, Sandoval RM, Campos SB, Ashush H, Fridman E, Brafman A, Faerman A, Atkinson SJ, Thompson JD, et al. siRNA targeted to p53 attenuates ischemic and cisplatin-induced acute kidney injury. *J.Am.Soc.Nephrol.* 2009 Aug;20(8):1754-64.
104. Kelly KJ, Plotkin Z, Vulgamott SL, Dagher PC. P53 mediates the apoptotic response to GTP depletion after renal ischemia-reperfusion: protective role of a p53 inhibitor. *J.Am.Soc.Nephrol.* 2003 Jan;14(1):128-38.
105. Allon M, Lawson L, Eckman JR, Delaney V, Bourke E. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on renal function in sickle cell anemia. *Kidney Int.* 1988 Oct;34(4):500-6.
106. Lee JW, Kang HJ, Choi JY, Kim NH, Jang MK, Yeo CW, Lee SS, Kim H, Park JD, Park KD, et al. Pharmacogenetic study of deferasirox, an iron chelating agent. *PLoS.One.* 2013;8(5):e64114.
107. Lai ME, Spiga A, Vacquer S, Carta MP, Corrias C, Ponticelli C. Renal function in patients with beta-thalassaemia major: a long-term follow-up study. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2012 Sep;27(9):3547-51.
108. Han JY, Lim HS, Shin ES, Yoo YK, Park YH, Lee JE, Jang IJ, Lee DH, Lee JS. Comprehensive analysis of UGT1A polymorphisms predictive for pharmacokinetics and treatment outcome in patients with non-small-cell lung cancer treated with irinotecan and cisplatin. *J.Clin.Oncol.* 2006 May 20;24(15):2237-44.
109. Satoh T, Ura T, Yamada Y, Yamazaki K, Tsujinaka T, Munakata M, Nishina T, Okamura S, Esaki T, Sasaki Y, et al. Genotype-directed, dose-finding study of irinotecan in cancer patients with UGT1A1*28 and/or UGT1A1*6 polymorphisms. *Cancer Sci.* 2011 Oct;102(10):1868-73.
110. Shulman K, Cohen I, Barnett-Griness O, Kuten A, Gruber SB, Lejbkowitz F, Rennert G. Clinical implications of UGT1A1*28 genotype testing in colorectal cancer patients. *Cancer* 2011 Jul 15;117(14):3156-62.
111. Mathijssen RH, van Alphen RJ, Verweij J, Loos WJ, Nooter K, Stoter G, Sparreboom A. Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). *Clin.Cancer Res.* 2001 Aug;7(8):2182-94.
112. Adams RL, Bird RJ. Safety and efficacy of deferasirox in the management of transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome and aplastic anaemia: a perspective review. *Ther.Adv.Hematol.* 2013 Apr;4(2):93-102.
113. Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Am.J.Hematol.* 2000 Apr;63(4):205-11.

114. McKie KT, Hanevold CD, Hernandez C, Waller JL, Ortiz L, McKie KM. Prevalence, prevention, and treatment of microalbuminuria and proteinuria in children with sickle cell disease. *J.Pediatr.Hematol.Oncol.* 2007 Mar;29(3):140-4.
115. Vichinsky E. Clinical application of deferasirox: practical patient management. *Am.J.Hematol.* 2008 May;83(5):398-402.
116. Haverty TP, Kelly CJ, Hines WH, Amenta PS, Watanabe M, Harper RA, Kefalides NA, Neilson EG. Characterization of a renal tubular epithelial cell line which secretes the autologous target antigen of autoimmune experimental interstitial nephritis. *J.Cell Biol.* 1988 Oct;107(4):1359-68.
117. Diaz-Garcia JD, Gallegos-Villalobos A, Gonzalez-Espinoza L, Sanchez-Nino MD, Villarrubia J, Ortiz A. Deferasirox nephrotoxicity-the knowns and unknowns. *Nat.Rev.Nephrol.* 2014 Oct;10(10):574-86.
118. Casale M, Citarella S, Filosa A, De ME, Palmieri F, Ragozzino A, Amendola G, Pugliese U, Tartaglione I, Della RF, et al. Endocrine function and bone disease during long-term chelation therapy with deferasirox in patients with beta-thalassemia major. *Am.J.Hematol.* 2014 Dec;89(12):1102-6.
119. Papassotiriou I, Margeli A, Hantzi E, Delaporta P, Sergounioti A, Goussetis E, Ladis V, Kattamis A. Cystatin C levels in patients with beta-thalassemia during deferasirox treatment. *Blood Cells Mol.Dis.* 2010 Mar 15;44(3):152-5.
120. Ponticelli C, Musallam KM, Cianciulli P, Cappellini MD. Renal complications in transfusion-dependent beta thalassaemia. *Blood Rev.* 2010 Nov;24(6):239-44.
121. Altes A, Alustiza JM, Arrizabalaga B, Gonzalez FA, Matute F, Remacha AE. Utilidad de la resonancia magnética en el diagnóstico de la sobrecarga férrica. Novartis Farmacéutica, S.A.; 2012.